

# 中国慢性胃炎诊治指南(2022 年,上海)

中华医学会消化病学分会 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组

通信作者: 房静远, 上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科, 上海 200001, Email: jingyuanfang@sjtu.edu.cn, 电话: 021-63200874

**【引用本文】** 中文: 中华医学会消化病学分会, 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组. 中国慢性胃炎诊治指南(2022 年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(3): 145-175. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230117-00023. 英文: Chinese Society of Gastroenterology, Cancer Collaboration Group of Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic gastritis in China (2022, Shanghai)[J]. Chin J Dig, 2023, 43(3): 145-175. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230117-00023.

**【摘要】** 慢性胃炎是常见病, 认识其病因、临床表现, 规范其诊断和治疗, 以及预防其癌变一直为临床医师所重视。本指南在过去 3 次慢性胃炎诊治共识意见的基础上, 参考国际上胃黏膜癌前病变处理指南等相关共识指南, 制定符合我国国情的慢性胃炎诊断与治疗指南, 具有临床价值和可行性。本指南由中华医学会消化病学分会发起, 中华医学会消化病学分会消化系统肿瘤协作组主要成员作为召集人和撰写者, 遵循国际通用的指南制定原则和方法, 在广泛征集消化内科和内科医师意见的基础上, 针对有关慢性胃炎的九大类临床问题, 有循证依据地给出 53 项推荐意见, 旨在提高我国临床医师对慢性胃炎这一多发病的诊治管理水平。

**【关键词】** 慢性胃炎; 诊断; 治疗; 指南

DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230117-00023

## Guidelines for diagnosis and treatment of chronic gastritis in China (2022, Shanghai)

Chinese Society of Gastroenterology, Cancer Collaboration Group of Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association

Corresponding author: Fang Jingyuan, Department of Gastroenterology and Hepatology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China, Email: jingyuanfang@sjtu.edu.cn, Tel: 0086-21-63200874

**【Abstract】** Chronic gastritis is a common disease, clinicians have always attached importance to understanding its etiology and clinical manifestations, standardizing its diagnosis and treatment, and preventing cancer. Based on the consensus opinions on the diagnosis and treatment of chronic gastritis in the past 3 editions, and referring to the international consensuses and guidelines on the management of precancerous lesions of gastric mucosa, it is of clinical value and feasibility to formulate the guidelines for the diagnosis and treatment of chronic gastritis in line with China's national conditions. This guideline was initiated by Chinese Society of Gastroenterology, with major members of the Cancer Collaboration Group of Chinese Society of Gastroenterology serving as the convenors and authors. Based on the internationally accepted principles and methods of guideline development, and the extensive collection of opinions from gastroenterologists and physicians, 53 evidence-based recommendations were given for 9 major clinical problems related to chronic gastritis, aiming to improve the diagnosis, treatment and management of chronic gastritis.

**【Key words】** Chronic gastritis; Diagnosis; Treatment; Guideline

DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230117-00023

胃炎指各种病因引起的胃黏膜炎症, 显微镜下表现为组织学炎症。慢性胃炎(chronic gastritis)是由多种病因引起的胃黏膜慢性炎症, 是主要由幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染所引起的临床常见病。按照慢性胃炎分类的悉尼系统<sup>[1]</sup>, 可

将慢性胃炎分为慢性非萎缩性胃炎(chronic non-atrophic gastritis)和慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis)。虽然慢性胃炎并非急重症或疑难病, 但因其系多种胃病或其他器官疾病的基础疾病, 影响人们的生活质量和生命健康, 从而为广大医

务工作者和病患所重视。

自 2017 年制定《中国慢性胃炎共识意见(2017 年, 上海)》<sup>[2]</sup>以来,国际上出台了《2019 年欧洲指南更新:胃癌前疾病和癌前病变管理指南》<sup>[3]</sup>、《预防胃癌的 *H. pylori* 筛查与根除的台北共识》<sup>[4]</sup>、《美国胃肠病学会胃黏膜肠上皮化生的临床诊治指南》<sup>[5]</sup>、《美国胃肠病学会萎缩性胃炎诊断与管理专家意见》<sup>[6]</sup>等一系列相关的共识和指南。美国《施莱辛格-福德特兰胃肠病学(第 11 版)》<sup>[7]</sup>“胃炎和胃病”章节也作了部分更新;我国《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》<sup>[8]</sup>亦顺利颁布。此外,慢性胃炎与胃癌的相关性进展、根除 *H. pylori* 对萎缩性胃炎癌变的预防作用、内镜和病理诊断手段包括人工智能技术等均取得长足进步表明更新慢性胃炎共识意见势在必行。为此,由中华医学会消化病学分会主办、上海交通大学医学院附属仁济医院消化学科暨上海市消化疾病研究所承办的《中国慢性胃炎诊治指南(2022 年,上海)》研讨会议(以下简称研讨会)于 2022 年 12 月 24 日在上海召开。

### 一、指南形成方法

本指南涉及慢性胃炎的流行病学特征,病因和分类,临床表现,内镜诊断、随访的意义与人工智能的应用,病理组织学检查,实验室检查,治疗原则和策略,慢性萎缩性胃炎的转归及其影响因素和癌变预防,国内外有关萎缩性胃炎的争议问题这九大类临床问题,包含 53 项推荐意见,由中华医学会消化病学分会的 16 位专家组成撰写小组撰写草稿,按照循证医学研究对象、干预措施、对照、结局(participant, intervention, comparison and outcome; PICO)原则进行撰写,并在研讨会前对指南草案进行反复讨论和修改。研讨会期间来自全国的 99 名消化病学专家认真听取撰写小组专家针对每项推荐意见的汇报,在充分讨论后采用改良德尔菲法无记名投票形式通过或放弃本推荐意见。推荐意见的证

据质量等级和推荐强度分级标准参照美国内科医师协会临床指南委员会标准(表 1 和 2)<sup>[9]</sup>。针对每项推荐意见,投票意见为完全同意和(或)基本同意者 > 80% 则视为通过;相反,则全体成员再次讨论;若第 2 次投票仍未达到前述通过所要求,则当场修改后进行第 3 次投票,确定接受或放弃该项推荐意见。

### 二、临床问题和推荐意见

#### 1. 临床问题 1:慢性胃炎的流行病学特征

**推荐意见 1-1:慢性胃炎是我国人群最常见的消化系统疾病;我国慢性萎缩性胃炎的患病率较高。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

慢性胃炎是我国人群最常见的消化系统疾病,目前我国基于内镜诊断的慢性胃炎患病率接近 90%<sup>[10]</sup>。*H. pylori* 感染是慢性胃炎发生的主要病因,meta 分析显示全球约 44. 3% 的人口感染 *H. pylori*,其中高达 99. 4% 的 *H. pylori* 感染者会进一步发展为慢性活动性胃炎,即 *H. pylori* 相关性胃炎<sup>[11]</sup>。我国 *H. pylori* 的感染率为 40. 6% ~ 55. 8%<sup>[12-13]</sup>,因此,慢性胃炎的患病率较高。

美国胃肠病学会估计美国人群慢性萎缩性胃炎的患病率约为 15%<sup>[6]</sup>。我国慢性萎缩性胃炎的流行病学数据缺乏,国内一项大规模横断面调查显示,在 8 892 例经内镜诊断为慢性胃炎的患者中,慢性萎缩性胃炎和慢性非萎缩性胃炎的构成比分别为 17. 7% 和 82. 3%,且内镜诊断为慢性萎缩性胃炎的比例低于组织学诊断(25. 3%)<sup>[14]</sup>。一项 meta 分析显示,若以组织学诊断为“金标准”,胃镜诊断慢性萎缩性胃炎的准确率仅为 50. 3%<sup>[15]</sup>。因大部分慢性萎缩性胃炎患者无明显消化道症状或未行内镜检查,慢性萎缩性胃炎的实际患病率可能更高,估算我国整体人群的慢性萎缩性胃炎患病率 > 20%。

慢性胃炎亦可根据病因分为 *H. pylori* 胃炎和非 *H. pylori* 胃炎,*H. pylori* 胃炎京都全球共识将 *H. pylori* 胃炎定义为感染性疾病<sup>[16]</sup>。随着对 *H. pylori* 重视程

表 1 美国内科医师协会临床指南委员会制定的证据质量等级标准

证据质量等级	内容
高	确信真实效果接近预期效果
中等	对预期效果有中等把握:真实效果可能接近预期效果,但也可能两者差别很大
低	对预期效果的把握有限:真实效果可能与预期效果差异很大

表 2 美国内科医师协会临床指南委员会制定的推荐强度分级标准

推荐强度分级	证据质量	利弊权衡	适用患者群体	决策含义
强推荐	高或中等质量,只在少数情况下允许低质量	明确显示利大于弊或弊大于利	在大多数情况下适用于大多数患者	只有强推荐的决策可被用作评价指标
条件推荐 (弱推荐)	高、中等或低质量	利弊不确定	适用于很多患者但根据情况和患者价值观与偏好性会有差异	决策制定需综合考虑利弊,也更有可能因地区而异。评价须侧重对管理方案行充分审议的事实

度的提升和 *H. pylori* 筛查、根除的推广,我国 *H. pylori* 的感染率正以每年 0.9% 的趋势缓慢下降<sup>[12]</sup>,慢性萎缩性胃炎的患病率亦有望下降。

**推荐意见 1-2:**慢性胃炎的患病率一般随年龄增长而上升。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

英国胃肠病学会的胃癌管理指南指出,慢性萎缩性胃炎发生风险与年龄呈正相关,且男性略高于女性<sup>[17]</sup>。美国一项研究对 6 年期间接受胃镜检查的 48 万例受试者进行分析,其中慢性活动性胃炎患病率约由 20 岁的 5% 升至 40 岁的 12%,慢性萎缩性胃炎患病率约由 60 岁的 5% 升至 80 岁的 10%,此后年龄每增长 10 岁,慢性萎缩性胃炎患病率约增高 5%<sup>[18]</sup>。慢性萎缩性胃炎发病的年龄依赖特征与 *H. pylori* 感染关系密切。

我国最新的 *H. pylori* 家庭感染管理共识指出,*H. pylori* 感染主要发生在儿童和青年时期,且感染率随年龄增长而升高<sup>[19]</sup>。一项针对我国甘肃省武威市 2 163 名居民的横断面研究表明,< 35 岁人群的 *H. pylori* 感染率随年龄增长不断升高,于 35 ~ 40 岁达到峰值<sup>[20]</sup>。随着 *H. pylori* 持续感染时间的累积和炎症反应对胃黏膜损伤的进一步加剧,导致慢性萎缩性胃炎的发生风险不断增高。与此同时,慢性萎缩性胃炎的发病率亦会随我国人口老龄化进程加深而呈上升趋势<sup>[10]</sup>。

**推荐意见 1-3:**慢性萎缩性胃炎的患病率与胃癌发病率呈正相关。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

慢性萎缩性胃炎与胃癌的发生关系密切,属于胃癌的癌前疾病,国外文献多统称为广义的癌前病变<sup>[17]</sup>。慢性萎缩性胃炎是慢性胃炎按照 Correa 模式向胃癌进展的重要阶段,是 *H. pylori* 感染、环境和遗传因素共同作用的结果,与胃癌的发病率呈正相关。在不同国家或地区的人群中,慢性萎缩性胃炎的患病率存在差异,可能与 *H. pylori* 感染率不同有关。我国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识指出,累及全胃的伴或不伴肠上皮化生(肠腺化生、肠化)的重度慢性萎缩性胃炎具有较高的胃癌发生风险<sup>[21]</sup>。

2. 临床问题 2:慢性胃炎的病因和分类

**推荐意见 2-1:***H. pylori* 感染是慢性胃炎最主要的病因。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

70% ~ 90% 的慢性胃炎患者胃黏膜有 *H. pylori* 感染,感染一般难以自发清除,从而导致慢性感

染<sup>[22]</sup>。*H. pylori* 感染引起慢性胃炎发病的因果关系符合科赫(Koch)法则<sup>[23]</sup>;*H. pylori* 胃炎是一种感染性疾病<sup>[16]</sup>。*H. pylori* 感染引起胃炎的机制与细菌毒力因子直接或通过免疫反应间接损伤胃黏膜、诱发炎症反应有关<sup>[24]</sup>。*H. pylori* 感染者几乎均可发生慢性活动性胃炎<sup>[11]</sup>,部分 *H. pylori* 感染者在慢性胃炎基础上可发生胃黏膜萎缩和(或)肠化<sup>[16,24]</sup>。

**推荐意见 2-2:**胆汁反流、长期服用非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID)和(或)阿司匹林等药物和酒精摄入是慢性胃炎相对常见的病因。

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

胆汁、NSAID 和(或)阿司匹林等药物、酒精可通过不同机制损伤胃黏膜,这些因素长期损伤胃黏膜所导致的疾病,其炎症反应较轻,本应属于胃病(gastropathy)范畴<sup>[25]</sup>,但通常仍将其作为胃炎。这些因素是 *H. pylori* 阴性慢性胃炎相对常见的病因<sup>[26]</sup>。

**推荐意见 2-3:**自身免疫因素在自身免疫性胃炎(autoimmune gastritis, AIG)发病中起主要作用,该类型胃炎在我国较少见。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

机体免疫功能异常导致自身抗体如抗胃壁细胞抗体和抗内因子抗体产生,抗胃壁细胞抗体可引起胃体黏膜炎症、萎缩,抗内因子抗体可导致维生素 B<sub>12</sub> 吸收不良。AIG 主要表现为胃体萎缩性胃炎,伴有血和(或)胃液抗胃壁细胞抗体和(或)抗内因子抗体阳性,严重者因维生素 B<sub>12</sub> 缺乏而有恶性贫血表现<sup>[27]</sup>。AIG 的发病与遗传因素相关,研究发现一些遗传易感基因,例如人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-DRB103 和 HLA-DRB104 与 AIG 相关,*H. pylori* 感染可能是部分 AIG 的始发因素<sup>[28]</sup>。

AIG 在北欧和北美国家报道较多,而我国少有报道<sup>[29-30]</sup>。美国人群中 AIG 的患病率为 0.5% ~ 2.0%,而伴有维生素 B<sub>12</sub> 缺乏的恶性贫血型 AIG 的患病率为 0.15% ~ 1.00%<sup>[6]</sup>。AIG 的发生具有性别倾向性,女性患者的比例高于男性。AIG 可与自身免疫性甲状腺炎等自身免疫病并存。

**推荐意见 2-4:**慢性胃炎的分类尚未统一,一般基于其病因、内镜所见、胃黏膜病理变化和胃炎分布范围等相关指标进行分类。

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

目前一般基于悉尼系统(病因、胃黏膜萎缩、胃炎分布范围等)进行慢性胃炎分类<sup>[26]</sup>。世界卫生组织国际疾病分类第 11 版胃炎分类见表 3。

表 3 世界卫生组织国际疾病分类第 11 版胃炎分类

胃炎分类	胃炎分型
DA42.0 自身免疫性胃炎	无
DA42.1 幽门螺杆菌引起的胃炎	无
DA42.2 嗜酸细胞性胃炎	4A83.0 食物诱发的嗜酸细胞性胃肠炎
DA42.3 淋巴细胞性胃炎	无
DA42.4 变应性胃炎	DA42.40 免疫球蛋白 E 介导的超敏反应引起的变应性胃炎 DA42.41 非免疫球蛋白 E 介导的超敏反应引起的变应性胃炎 DA42.4Y 其他特指的变应性胃炎 DA42.4Z 未特指的变应性胃炎
DA42.5 十二指肠胃反流引起的胃炎	无
DA42.6 巨大肥厚性胃炎 (Ménétrier 病)	无
DA42.7 具有特异性内镜或病理学特征的病因不明的胃炎	DA42.70 病因不明的急性非萎缩性(浅表性)胃炎 DA42.71 病因不明的慢性非萎缩性(浅表性)胃炎 DA42.72 病因不明的急性出血性胃炎 DA42.73 病因不明的慢性萎缩性胃炎 DA42.74 病因不明的化生性胃炎 DA42.75 病因不明的肉芽肿性胃炎 DA42.76 病因不明的肥厚性胃炎 DA42.7Y 其他特指的具有特异性内镜或病理学特征的病因不明的胃炎
DA42.8 外部原因引起的胃炎	DA42.80 酒精性胃炎 DA42.81 放射性胃炎 DA42.82 化学性胃炎 DA42.83 药物性胃炎 DA42.8Z 未特指的外部原因引起的胃炎
DA42.9 胃蜂窝织炎	无
DA42.Y 其他特指的胃炎	无
DA42.Z 未特指的胃炎	无

**推荐意见 2-5A:** 基于病理所见可将慢性胃炎分为慢性萎缩性胃炎和慢性非萎缩性胃炎两大类。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

**推荐意见 2-5B:** 基于胃炎分布范围可将慢性胃炎分为胃窦为主胃炎、胃体为主胃炎和全胃炎三大类。

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

按照悉尼系统分类方法,慢性胃炎分为慢性萎缩性胃炎和慢性非萎缩性胃炎两大类<sup>[26]</sup>;而胃黏膜萎缩可分成单纯性萎缩和化生性萎缩,胃黏膜腺体有肠化者属于化生性萎缩<sup>[31]</sup>。胃体为主胃炎尤其是伴有胃黏膜萎缩者,多数胃酸分泌减少,发生胃癌的风险增加;胃窦为主胃炎者多数胃酸分泌增多,发生十二指肠溃疡的风险增加<sup>[15]</sup>。胃炎的该种分类方法有助于预测其并发症发生风险。

**推荐意见 2-6:** 其他特殊类型胃炎包括巨大肥厚性胃炎、嗜酸细胞性胃炎、淋巴细胞性胃炎、肉芽肿性胃炎、感染性胃炎、放射性胃炎和化学性胃炎。

证据质量:低;推荐强度:条件推荐

除 *H. pylori* 感染外,同属螺杆菌属的海尔曼螺杆菌感染也是感染性胃炎的病因 (<1%) 之一;其他感染性胃炎可见于各种病原体的感染,包括结核分枝杆菌、梅毒螺旋体、念珠菌和寄生虫等,但均少见<sup>[32]</sup>。嗜酸细胞性胃炎、淋巴细胞性胃炎、肉芽肿

性胃炎、巨大肥厚性胃炎、放射性胃炎和化学性胃炎等相对少见。随着我国克罗恩病发病率的上升,肉芽肿性胃炎的诊断率可能会有所升高。巨大肥厚性胃炎和嗜酸细胞性胃炎的报道相对较多。巨大肥厚性胃炎病因不明,病例报道提示巨细胞病毒和 *H. pylori* 感染可能与之相关<sup>[33]</sup>。嗜酸细胞性胃炎与食物过敏原介导的慢性炎症反应相关<sup>[34]</sup>。淋巴细胞性胃炎与 *H. pylori* 感染<sup>[35]</sup>、乳糜泻<sup>[36]</sup> 等相关。放射性胃炎可由急、慢性放射性损伤所致<sup>[37]</sup>。肉芽肿性胃炎可分为感染性和非感染性,前者见于各种病原体感染,后者与异物、克罗恩病、嗜酸性肉芽肿和过敏性肉芽肿等相关。

**推荐意见 2-7:** 部分其他自身免疫病可引起或伴随慢性胃炎,患者常合并上腹部非特异性消化不良症状。

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

风湿性疾病如系统性红斑狼疮、系统性硬化症、皮炎、干燥综合征、类风湿关节炎等均可引起慢性胃炎,其临床表现为非特异性,如腹痛、恶心、呕吐、厌食、吞咽困难等<sup>[38]</sup>。克罗恩病可累及从口腔至肛门的任何部位,约 7% 的克罗恩病患者有胃部受累,多见于年轻患者<sup>[39]</sup>。自身免疫性胰腺炎也可引起胃炎,其病理特征为胃黏膜固有层弥漫性淋巴浆细

胞浸润和免疫球蛋白 G4/免疫球蛋白 G 比值增高(特别是在胃黏膜固有层下部),血清免疫球蛋白 G4 水平也可能升高<sup>[40]</sup>。

**推荐意见 2-8:**心力衰竭、慢性肾功能衰竭、门静脉高压症和糖尿病等也可引起慢性胃炎。

证据质量:中等;推荐强度:条件推荐

慢性肾功能不全定期血液透析的患者可引起慢性胃炎,患病率约为 50%,表现为胃节律失常和胃排空延迟。心力衰竭、门静脉高压症、糖尿病和甲状腺疾病等也可导致慢性胃炎,一般为慢性非萎缩性胃炎<sup>[41-43]</sup>。荨麻疹患者在疾病发作期常出现胃炎症状,可能与血清中组胺升高有关<sup>[44]</sup>。

### 3. 临床问题 3:慢性胃炎的临床表现

**推荐意见 3-1:**慢性胃炎无特异性临床表现,部分患者可无任何症状,有症状者主要表现为持续或反复发作上腹痛、腹胀和饱胀感等,与消化不良症状谱相似。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

我国一项多中心研究纳入 8 892 例慢性胃炎患者,结果显示 13.1% 的患者无任何症状,有症状者按发生率高低依次表现为上腹痛(52.9%)、腹胀(48.7%)、餐后饱胀(14.3%)和早饱感(12.7%),近 1/3 的患者同时存在 2 个以上上述症状,与功能性消化不良症状谱相似<sup>[14]</sup>。中华医学会消化病学分会胃肠动力学组对来自全国 25 家医院经胃镜检查诊断为慢性胃炎的 750 例门诊患者的问卷调查显示,根据症状发生率高低,常见症状依次为饱胀感(73.4%)、上腹不适(63.1%)、上腹痛(61.3%)和暖气(52.2%),除上腹痛外,其余症状均在餐后出现或加重<sup>[45]</sup>。日本一项纳入 9 125 例慢性胃炎的临床研究中,40% 的患者有消化不良表现,慢性胃炎患者的临床表现和精神心理状态与功能性消化不良患者比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )<sup>[46]</sup>。Carabotti 等<sup>[47]</sup>的研究发现,胃窦局灶性胃炎患者的消化不良症状与全胃炎患者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Redéen 等<sup>[48]</sup>发现不同内镜下表现和病理组织学结果的慢性胃炎患者症状的严重程度与内镜所见和病理组织学分级无明显相关性。

中青年慢性活动性胃炎以 *H. pylori* 胃炎为主,70% 无消化不良症状<sup>[15]</sup>;老年慢性胃炎病因除 *H. pylori* 感染外,因服用 NSAID、合并胆汁反流、其他理化因素损伤等导致有症状者较中青年患者多,且症状更严重<sup>[49]</sup>。一项纳入 262 例功能性消化不良患者的回顾性研究显示,胆汁反流性胃炎患者上腹部烧灼疼痛更明显<sup>[50]</sup>。NSAID 相关性胃炎中,高达

40% 的患者会出现上腹部不适、隐痛,恶心、呕吐,上腹饱胀,以及暖气、食欲减退等症状,严重并发症如溃疡穿孔的发生风险增加 5~8 倍,溃疡出血的发生风险增加 3~5 倍<sup>[51]</sup>。

**推荐意见 3-2:**慢性胃炎患者伴有消化不良症状可能与心理应激、睡眠障碍、焦虑抑郁情绪等有关,需重视慢性胃炎与消化心身疾病共病情况。

证据质量:中等;推荐强度:条件推荐

随着医学模式向生物-心理-社会医学模式转变,部分慢性胃炎患者因合并心理应激、睡眠障碍、焦虑抑郁情绪或非特异性躯体化症状,被认为属于消化心身疾病范畴<sup>[52]</sup>。杨其法等<sup>[53]</sup>对社区居民慢性胃炎危险因素进行了病例对照研究,多因素 logistic 回归分析发现,在引发慢性胃炎的主要因素中,睡眠障碍排第 4 位( $OR = 1.438$ )。德国一项对 4 181 名 18~79 岁社区居民的健康体检资料分析显示,具有焦虑状态的居民合并慢性胃炎与未合并慢性胃炎的比例分别为 27.0% 和 15.3%<sup>[54]</sup>。除焦虑外,慢性胃炎症状的严重程度与心理应激也呈正相关,其影响因素主要包括职业压力、不良的进食习惯和生活方式等<sup>[55]</sup>。我国一项对 300 例慢性胃炎患者的研究发现,精神心理因素与慢性胃炎的黏膜病变程度密切相关,焦虑、抑郁、负性事件、精神压力和某些人格特征与慢性萎缩性胃炎和肠化可能存在双向因果关系<sup>[56]</sup>。

**推荐意见 3-3:**AIG 常无特异性症状,随病情进展可先后出现缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)、恶性贫血、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏相关周围神经病变等,并发 1 型胃神经内分泌肿瘤、胃腺癌,伴发其他自身免疫病(如 1 型糖尿病、自身免疫性甲状腺炎)的风险增加。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

AIG 患者在发生胃体萎缩前无典型临床表现,进展至胃体萎缩后,老年患者以维生素 B<sub>12</sub> 缺乏相关神经系统症状多见,而年轻患者常因消化道症状或 IDA 而就诊<sup>[57]</sup>。随着胃黏膜萎缩进行性加重,AIG 患者会逐渐出现铁、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸等必需微量物质吸收障碍,临床上主要引起恶性贫血、IDA、周围神经病变等<sup>[27]</sup>。一项多中心研究报道,48.3% (316/654) 的 AIG 患者存在贫血,男女比为 1:2.3,其中恶性贫血占 41.8% (132/316),IDA 占 35.4% (112/316),IDA 在年轻女性患者中更为常见,而恶性贫血在老年男性患者中常见<sup>[58]</sup>。一项纳入 593 例 AIG 患者的研究发现,维生素 B<sub>12</sub> 缺乏引起的神经系统症状可能出现在血液系统症状之前,可引发脊髓亚急性

联合变性,主要表现为四肢远端或双下肢对称性麻木、行走不稳等<sup>[59]</sup>。1 型胃神经内分泌肿瘤的发生与 AIG 密切相关,是由于 AIG 导致壁细胞减少,低胃酸水平刺激胃泌素大量分泌所致。AIG 患者常合并其他自身免疫病,与自身免疫性甲状腺炎和 1 型糖尿病发病的相关性强,发病率较健康人群增高 3~5 倍。研究表明约 1/3 的自身免疫性甲状腺炎患者和 5%~10% 的 1 型糖尿病患者同时患有 AIG<sup>[60-61]</sup>。

**推荐意见 3-4: 前述特殊类型胃炎的临床表现各异。**

证据质量:低;推荐强度:条件推荐

淋巴细胞性胃炎缺乏特异性临床表现,常见消化不良、上腹痛、烧心、呕吐或体重减轻等症状;与 *H. pylori* 感染密切相关,部分患者可伴有乳糜泻<sup>[62-63]</sup>。

轻型肉芽肿性胃炎无任何症状,病变范围大时,引起胃黏膜溃疡或胃排空障碍而出现上腹痛、腹胀、恶心、呕吐、消化道出血和贫血<sup>[64]</sup>;或可导致幽门梗阻<sup>[65]</sup>。

嗜酸性粒细胞性胃炎临床表现与累及部位和范围相关,嗜酸性粒细胞以黏膜、黏膜下浸润为主时多见腹痛、恶心、呕吐,以浸润肌层为主时可出现幽门梗阻<sup>[66]</sup>。

巨大肥厚性胃炎表现为渐进性、隐匿性的腹痛、恶心、呕吐症状,常伴有因严重蛋白质丢失导致的外周水肿<sup>[67]</sup>。

4. 临床问题 4: 慢性胃炎内镜诊断、随访的意义与人工智能的应用

**推荐意见 4-1: 慢性胃炎的内镜诊断主要依据普通白光或特殊成像方法所见的黏膜炎症变化,需与病理检查结果结合做出最终判断。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

慢性胃炎的基础病变多为炎症反应(充血渗出)或萎缩,以此将慢性胃炎分为慢性非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎<sup>[68]</sup>,这也利于与病理诊断统一。慢性非萎缩性胃炎内镜下可见黏膜红斑、出血点或斑块,黏膜粗糙伴或不伴水肿、充血渗出等基本表现。慢性萎缩性胃炎的诊断包括内镜诊断和病理诊断。慢性萎缩性胃炎内镜下可见黏膜红白相间,以白相为主,皱襞变平甚至消失,部分黏膜血管显露;可伴有黏膜颗粒或结节状等表现<sup>[68]</sup>。肠化在内镜下表现为黏膜欠光滑或灰色斑,但白光内镜检查对肠化的诊断与病理检查结果之间的符合率较低<sup>[69]</sup>。

慢性胃炎可同时存在糜烂、出血或胆汁反流等征象,这些在内镜检查中可获得可靠的证据。糜烂

分为平坦型和隆起型 2 种类型,平坦型表现为胃黏膜片状糜烂灶,病灶大小从针尖样到长径数厘米不等;隆起型又称疣状糜烂,可见单个或多个疣状、膨大皱襞状或丘疹样隆起,病灶长径为 5~10 mm,顶端可见黏膜缺损或脐样凹陷,中央有糜烂<sup>[70]</sup>。疣状胃炎包括成熟和未成熟 2 种类型,其中未成熟型隆起较低,病变可自行消失;成熟型隆起高峻,中央凹陷较小而深,病变持续存在。疣状胃炎发病机制和病因目前尚未完全阐明,一般认为疣状胃炎有癌变倾向,其出现异型增生的比例较高<sup>[71]</sup>。疣状糜烂胃黏膜的胃小凹形态主要为稀疏粗大状、斑块状和绒毛状,单发的疣状糜烂须与早期胃癌鉴别<sup>[72]</sup>。糜烂的发生可与 *H. pylori* 感染和服用引起黏膜损伤的药物等有关<sup>[71]</sup>。因此,在诊断时应予以描述,如慢性非萎缩性胃炎或慢性萎缩性胃炎伴糜烂等<sup>[16]</sup>。

染色内镜通过将染料喷洒至需观察的胃黏膜表面,或处理光谱信息,可强化病变组织与周围正常组织的对比度,提高内镜下诊断与病理检查的符合率。一项比较白光内镜与电子染色内镜诊断肠化效能的多中心、前瞻性研究显示,白光内镜诊断肠化的特异度为 98%,灵敏度仅为 53%,而电子染色内镜诊断肠化的特异度为 97%,灵敏度提高至 87%<sup>[73]</sup>。慢性胃炎的内镜诊断须与病理检查结果结合做出最终判断。

关于普通白光内镜下未发现明显异常改变或病变者,是否可描述为“胃镜下正常胃黏膜像”,值得进一步临床研究。

**推荐意见 4-2: 推荐内镜下初步评估胃炎的 *H. pylori* 感染状态。**

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

*H. pylori* 未感染的胃黏膜平滑而有光泽,胃体部大弯的皱襞细长、笔直,有时可见胃底腺息肉。胃角、胃体部小弯处观察到黏膜上皮规律排列的集合小静脉(regular arrangement of collecting venule, RAC)是无 *H. pylori* 感染的重要特征,通过胃角、胃体部小弯 RAC 阳性作为排除 *H. pylori* 感染标准的灵敏度和阴性预测值均较高<sup>[74]</sup>。*H. pylori* 感染内镜下通常表现为弥漫性发红、黏膜肿胀和黏液白浊。除此之外,内镜下还会出现萎缩、皱襞异常、黄色瘤和增生性息肉等表现。

**推荐意见 4-3: 内镜下应评估萎缩、肠化的范围,电子染色放大内镜和显微内镜对慢性胃炎的诊断和鉴别诊断有一定价值。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

通过内镜判断内镜下胃黏膜萎缩的范围,有助

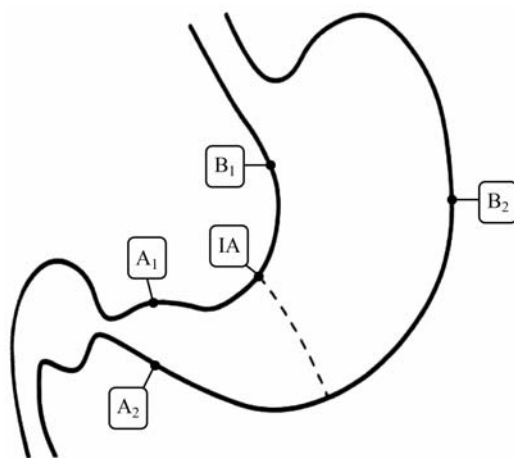
于评价胃癌的发生风险。在内镜观察中,可根据木村-竹本分型(其临床意义和科学性可参照本指南“三、待解决的临床问题”)判断胃黏膜萎缩范围,萎缩界限从胃窦开始至小弯侧发展,不超过贲门者称为闭合型,超过贲门向大弯侧发展则为开放型。闭合型和开放型又分别分为 3 个亚型。闭合型-1,萎缩界限局限在胃窦部;闭合型-2,萎缩界限超过胃角;闭合型-3,萎缩界限超过胃角且接近贲门。开放型-1,萎缩界限刚超过贲门;开放型-2,萎缩界限已遍及整个胃底;开放型-3,萎缩界限延伸至胃体。萎缩边界的变化可反映萎缩的范围和程度,闭合型-1→闭合型-2→闭合型-3→开放型-1→开放型-2→开放型-3 为连续的变化过程,萎缩严重程度逐级递增<sup>[75]</sup>。胃黏膜萎缩范围越广,发生胃癌的风险越高,内镜下开放型胃黏膜萎缩患者的胃癌风险是闭合型胃黏膜萎缩患者的 8 倍<sup>[76]</sup>。一项纳入 9 378 名研究对象的筛查研究同样显示,内镜下木村-竹本分型能够对筛查人群进行危险分层,且对人群随访具有指导意义<sup>[77]</sup>。

应用染色内镜结合放大内镜可进一步观察黏膜表面的微细形态变化<sup>[78]</sup>。显微内镜(包括激光共聚焦显微内镜和细胞内镜)光学活体组织检查(以下简称活检)技术对胃黏膜的观察可达细胞水平,能实时辨别胃小凹、上皮细胞、杯状细胞等细微结构变化,对慢性胃炎的诊断和组织学变化的分级(*H. pylori*感染、萎缩和肠化)具有一定的参考价值。光学活检可选择性对可疑部位进行靶向活检,有助于提高活检取材的准确性,减少活检取材标本数<sup>[79]</sup>。显微内镜与电子染色内镜相结合可进一步提高病变检出效能<sup>[80]</sup>。

**推荐意见 4-4:** 组织学病理活检对慢性胃炎的诊断至关重要,应根据病变情况和需要进行活检。临床诊断时建议至少在胃窦(胃角)和胃体分别活检;可疑病灶处另取活检组织。有条件时,活检可在电子染色放大内镜和显微内镜引导下进行。

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

建议有条件的单位或行临床研究时,根据新悉尼系统的要求取 5 块标本,即在胃窦和胃体各取 2 块,在胃角取 1 块(图 1)。胃窦 2 块组织取自距幽门 2~3 cm 处的小弯(A<sub>1</sub>)和大弯(A<sub>2</sub>),胃体 2 块组织取自距胃角近侧 4 cm 处的小弯(B<sub>1</sub>)和距贲门 8 cm 处的胃体大弯中部(B<sub>2</sub>)。临床诊断时可取 2~3 块标本,分别在胃窦(A<sub>1</sub>)、胃角和(或)胃体(B<sub>1</sub>)部位取活检组织;病理标本应分瓶放置。



注:A<sub>1</sub>和A<sub>2</sub>为胃窦2块组织取材点,分别取自距幽门2~3 cm处的小弯和大弯;IA为胃角1块组织取材点;B<sub>1</sub>和B<sub>2</sub>为胃体2块组织取材点,分别取自距胃角近侧4 cm处的小弯和距贲门8 cm处的大弯(胃体大弯中部)。虚线指胃窦与胃体的分割线

图 1 新悉尼系统的 5 点取材示意图

**推荐意见 4-5:** 应规范慢性胃炎的内镜检查报告,描述内容应包括*H. pylori*感染状态,萎缩、肠化的范围,疑似病变的部位、特征,以及胃镜活检的部位和标本数。

证据质量:低;推荐强度:强推荐

应规范慢性胃炎的内镜检查报告,描述内容除胃黏膜病变部位和特征外,建议包括*H. pylori*感染状态,萎缩、肠化的范围,疑似病变的部位、特征,以及胃镜活检的部位和活检取材标本数等。慢性胃炎的完整诊断应包括分类、伴随征象、萎缩范围分级等。例如,慢性非萎缩性胃炎伴疣状糜烂,慢性萎缩性胃炎(闭合型-3,伴平坦糜烂)。

**推荐意见 4-6:** 经内镜和病理诊断为局限于胃窦的轻度萎缩性胃炎不一定需要定期进行内镜随访;涉及胃体的萎缩性胃炎,每 1~3 年进行 1 次内镜检查;当伴随其他胃癌危险因素时,则需更密切地进行内镜随访。

证据质量:低或中等;推荐强度:强推荐

萎缩和肠化的程度和范围对预测胃癌有一定意义;对于局限在胃窦的轻度或中度慢性萎缩性胃炎,伴或不伴轻度肠化时,酌情进行内镜随访。当患者同时存在胃癌家族史、呈现不完全型肠化、萎缩与肠化的范围广泛,以及持续的*H. pylori*感染等胃癌危险因素时,建议至少每 3 年进行 1 次内镜随访并靶向活检<sup>[3,17]</sup>。

多项临床研究证实病理的萎缩程度,以及可操作的胃炎评价系统(operative link for gastritis assessment, OLGA)和可操作的肠上皮化生评价系统(operative link for gastritis intestinal metaplasia

assessment, OLGIM) 对胃癌的预测价值。重度萎缩性胃炎患者同时存在胃癌家族史时, 约每年进行 1 次内镜随访检查的获益更大<sup>[3,17]</sup>。

此外, 对于病理结果为异型增生(概念详述见下文“临床问题 5”), 而普通白光内镜检查未发现明确病变的患者, 推荐立即进行高清内镜[放大内镜和(或)染色内镜]检查, 并对可疑病变进行活检。参照欧洲共识并根据我国实际国情, 活检结果为高级别上皮内瘤变(high-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)或高级别异型增生时, 立即复查高清胃镜, 证实诊断后考虑内镜下处理甚至外科手术; 活检结果是低级别上皮内瘤变(low-grade intraepithelial neoplasia, LGIN)或低级别异型增生时, 6 个月~1 年内复查高清内镜<sup>[3,17]</sup>。美国学者则认为, 即使是中重度萎缩性胃炎, 也只需间隔 3 年进行 1 次胃镜监测<sup>[6]</sup>, 这不排除与美国胃镜检查费用较高和胃癌发病率较低有关。

与胃癌相关性较强的危险因素是 *H. pylori* 感染和胃癌家族史; 血清学证实的恶性贫血也是胃癌的危险因素; 此外, 来自胃癌高发地区、胃次全切除术后 ≥ 15 年、年龄 ≥ 45 岁、男性、高盐摄入史和吸烟史也是胃癌不容忽视的危险因素<sup>[17]</sup>。有研究提示巨大肥厚性胃炎可能与胃癌相关<sup>[81]</sup>, 因此, 需要定期进行内镜随访检查, 对于不能排除癌变的患者, 可行外科手术。淋巴细胞性胃炎可伴有淋巴瘤, 随病程进展部分患者也可能发展为恶性淋巴瘤, 应定期内镜随访检查<sup>[82]</sup>。

为了便于监测、随访病灶, 有条件时可考虑进行有目标的光学活检或胃黏膜定标活体组织检查(mucosa target biopsy, MTB)<sup>[83]</sup>, 以提高活检阳性率和监测随访的准确性。萎缩病灶本身呈灶状分布, 原定标部位变化不等于未定标部位变化。不能简单拘泥于与上次活检部位的一致性而忽视对新发病灶的活检。目前认为萎缩或肠化的范围是判断萎缩与肠化严重程度的重要指标, 而这是 MTB 结果无法显示的。

**推荐意见 4-7: 建议 AIG 患者至少每 3 年进行 1 次内镜随访检查。**

证据质量: 低; 推荐强度: 条件推荐

AIG 的远期并发症是胃癌和胃神经内分泌瘤<sup>[84-85]</sup>。有研究显示 8.2% 的 AIG 患者胃黏膜萎缩状态分期属于高危胃炎分期(OLGA III ~ IV 期)<sup>[86]</sup>。一项 meta 分析发现 AIG 患者胃癌和 1 型神经内分泌瘤的发生率高于普通人群, 胃癌发生率为 0.27%/ 人年, 1 型神经内分泌瘤的发生率为 0.68%/ 人年<sup>[87]</sup>。另一项长达 20 年的随访研究发现, AIG 患者胃癌的发生

风险较普通人群增高 3 倍, 而 1 型神经内分泌瘤的发生风险则较普通人群增高 13 倍<sup>[88]</sup>。

此外, 多项 meta 分析显示恶性贫血患者不仅胃肿瘤发病率增高, 小肠腺癌、食管鳞状细胞癌、胆管癌和血液系统恶性肿瘤的发病率也增高<sup>[89-90]</sup>, 故有必要对 AIG 进行密切随访。结合欧洲指南和我国国情, 推荐 AIG 患者至少每 3 年进行 1 次内镜随访检查<sup>[3]</sup>, 并且完善抗胃壁细胞抗体和抗内因子抗体检测, 同时评估贫血程度和维生素 B<sub>12</sub>、铁缺乏情况; 对于同时合并 1 型神经内分泌瘤的患者, 建议内镜下切除, 并且每 1~2 年进行 1 次内镜随访检查<sup>[6]</sup>。对于病灶长径 ≥ 10 mm 和(或)组织学分级 > 2 级的 1 型胃神经内分泌瘤, 最新的欧洲胃肠内镜学会指南建议行内镜下切除后随访监测, 即使是治愈性切除, 也应每 1~2 年随访 1 次<sup>[91]</sup>。

**推荐意见 4-8: 人工智能具有综合胃黏膜图像信息、辅助识别 *H. pylori* 胃炎的价值, 其真正的临床应用潜力需更多的临床研究来验证。**

证据质量: 低; 推荐强度: 条件推荐

*H. pylori* 胃炎准确的内镜诊断需要足够的技能培训, 耗时、耗力且存在一定主观性。近年来, 利用深度学习的人工智能在多个医学领域发挥愈加重要的作用, 尤其是医学成像方面。

2017 年, Shichijo 等<sup>[92]</sup>通过回顾性收集 30 000 余张胃镜图谱, 建立了识别 *H. pylori* 胃炎的卷积神经网络(convolutional neural network, CNN), 模型包括 *H. pylori* 阳性或阴性胃炎的首次 CNN 识别、*H. pylori* 感染部位的 2 次 CNN 识别。首次 CNN 识别的灵敏度、特异度、准确性和诊断时间分别为 81.9%、83.4%、83.1% 和 198 s; 第 2 次 CNN 识别的灵敏度、特异度、准确性和诊断时间分别为 88.9%、87.4%、87.7% 和 194 s; 所有内镜医师(23 名)识别的灵敏度、特异度、准确性和诊断时间分别为 79.0%、83.2%、82.4% 和 (230 ± 65) min。即与内镜医师相比较, 基于 CNN 的内镜图像诊断 *H. pylori* 胃炎具有更高的准确性和更短的诊断时间。后期研究证实, 与白光成像比较, 伴有图像增强内镜的人工智能技术, 如基于蓝激光成像、联动成像技术的人工智能模型具有更高的诊断水平<sup>[93]</sup>, 尤其在识别无 *H. pylori* 感染、现症 *H. pylori* 感染和 *H. pylori* 根除后胃炎方面, 基于联动成像技术的人工智能模型具有与有资质的内镜医师类似的识别能力<sup>[94]</sup>。多部位的多张内镜图像可显著提高识别 *H. pylori* 胃炎的能力, 灵敏度达 91.6% (95% 置信区间 88.0% ~ 94.4%), 特异度达 98.6% (95% 置信区间 95.0% ~ 99.8%),

准确性达 93.8% (95% 置信区间 91.2% ~ 95.8%)<sup>[95]</sup>。2020 年,基于人工智能识别 *H. pylori* 胃炎的系统综述和 meta 分析显示<sup>[96]</sup>,人工智能模型预测 *H. pylori* 胃炎的灵敏度、特异度、曲线下面积和诊断 OR 值分别为 87%、86%、0.92 和 40 (95% 置信区间 15 ~ 112),显示人工智能算法应用于 *H. pylori* 胃炎内镜诊断的良好性能,提出人工智能识别 *H. pylori* 胃炎在临床实践中的可行性,可作为避免操作者依赖或活检依赖的有效措施。

**推荐意见 4-9: 人工智能具有辅助识别慢性萎缩性胃炎、肠化、异型增生的潜在价值。**

证据质量:低;推荐强度:条件推荐

慢性萎缩性胃炎、肠化、异型增生有进展至肠型胃癌的风险。传统的白光内镜诊断胃萎缩或肠化的可靠性不足,新兴的内镜技术如色素内镜、放大内镜、激光共聚焦显微内镜的应用,往往受到技术可行性和成本的阻碍。人工智能通过深度学习可发现更多抽象和有用的图像特性,有助于提高诊断的准确性、一致性和速度。

2020 年,Guimarães 等<sup>[97]</sup>首次使用胃镜真实世界图像,训练开发了针对慢性萎缩性胃炎的深度学习系统,该系统的总体准确率高于内镜专家诊断准确率 (93% 比 80%,  $P = 0.030$ )。研究提出,针对胃癌前病变,深度学习可以克服传统白光内镜检查中较高的观察者间变异性。Zhang 等<sup>[98]</sup>回顾性收集慢性萎缩性胃炎和慢性非萎缩性胃炎内镜图像,构建萎缩性胃炎识别和分级 (轻、中、重度) 的 CNN 模型,该 CNN 模型对萎缩性胃炎诊断的准确性、灵敏度和特异度分别为 0.942、0.945 和 0.940,均高于专家组;对轻、中、重度萎缩性胃炎的检出率分别为 93%、95%、99%,具有逐级升高的趋势。2021 年 Lin 等<sup>[99]</sup>回顾性收集我国不同地区 14 家医院的白光内镜图像和相应的胃活检组织,评估 CNN 模型同时识别萎缩性胃炎和肠化的准确性,结果显示该模型识别胃黏膜萎缩的曲线下面积、灵敏度、特异度、准确性分别为 0.98、0.962、0.964、0.964;识别肠化的曲线下面积、灵敏度、特异度、准确性分别为 0.99、0.979、0.975、0.976,内镜白光图像 CNN 模型识别萎缩性胃炎和肠化有很高的诊断准确率。因此,人工智能识别对于确定萎缩性胃炎的存在及其严重程度分级和发展过程具有巨大的潜在价值。

5. 临床问题 5:慢性胃炎的组织学病理检查需要注意的问题

**推荐意见 5-1: 活检标本应足够大,取材深度应达到黏膜肌层 (图 2)。不同部位的标本需分开装**

**瓶。内镜医师应向病理医师提供取材部位、内镜所见、内镜诊断和简要病史等临床资料。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

标本取材过浅 (少) 而未达黏膜肌层者,失去了判断有无萎缩和 (或) 严重程度的依据。组织学病理活检时应核实取材部位,且送检标本需按取材部位分开装瓶。此外,临床和实验室检查资料亦非常重要,如嗜酸性细胞性胃炎的诊断必须结合临床。严重 *H. pylori* 胃炎的胃体黏膜亦可有明显炎症反应或萎缩。内镜医师应向病理医师提供取材部位、内镜所见、内镜诊断和简要病史等临床资料,加强临床医师与病理医师的联系,有助于取得更多的反馈信息,如有无胆汁反流,用药史等<sup>[2,68]</sup>。

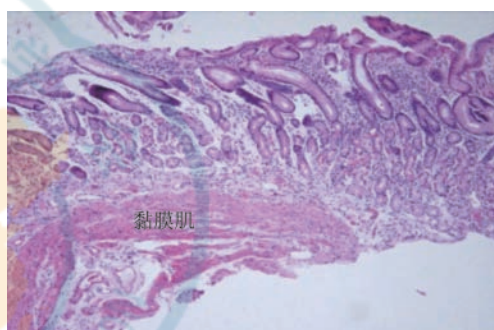
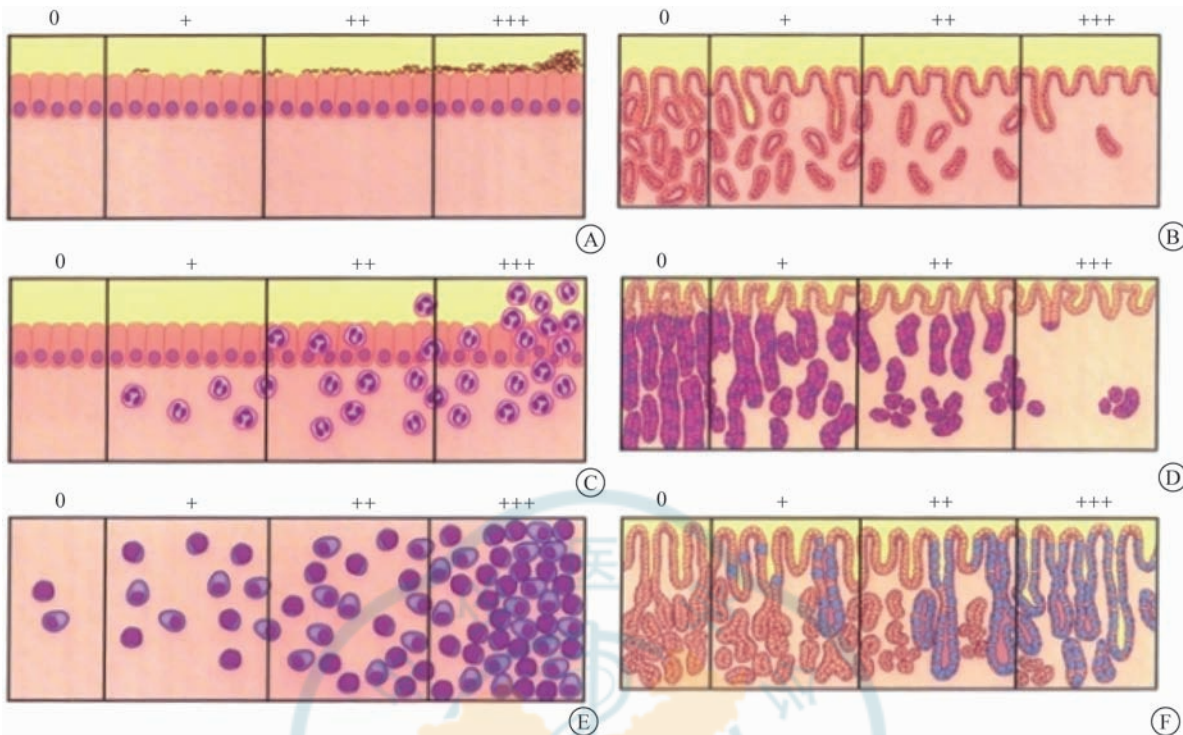


图 2 取材深达黏膜肌层的胃黏膜 苏木精-伊红染色  $\times 100$

**推荐意见 5-2: 慢性胃炎有 5 种组织学变化,即 *H. pylori*、慢性炎症、活动性、萎缩和肠化,分成无 (0)、轻度 (+)、中度 (++) 和重度 (+++) 4 级。分级标准采用我国慢性胃炎的病理诊断标准 (附录) 和新悉尼系统的直观模拟评分法 (图 3)。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

新悉尼系统为提高国际间对慢性胃炎的交流一致率提出直观模拟评分法<sup>[68]</sup>。我国慢性胃炎的病理诊断标准采用文字描述<sup>[2]</sup>,内容具体且容易操作,与新悉尼系统基本类似。我国文字描述的病理诊断标准与新悉尼系统直观模拟评分图结合,可提高我国慢性胃炎病理诊断与国际诊断标准的一致性。对伴有活动性的弥漫性炎症而苏木精-伊红染色切片未发现 *H. pylori* 者,应通过特殊染色仔细寻找 *H. pylori*,推荐采用较简便的吉姆萨 (Giemsa) 染色,也可按各病理室惯用的染色方法,有条件的机构可行免疫组织化学检测。胃肠黏膜是人体免疫系统的主要组成部分,存在生理性免疫细胞,主要为淋巴细胞、组织细胞、树突状细胞、浆细胞,这些细胞形态在常规苏木精-伊红染色下难以与慢性炎症细胞区分。建议病理医师结合内镜检查结果,在内镜检查无明显异常的情况下,若标本在高倍镜视野下平均每个



注:组织学分级 0、+、++、+++ 分别为无、轻度、中度和重度

图 3 新悉尼系统直观模拟评分法示意图 A 幽门螺杆菌 B 胃窦腺体萎缩 C 中性粒细胞 D 胃体腺体萎缩 E 单个核细胞 F 肠上皮化生

腺管有 1 个单个核细胞浸润可不将其认定为“病理性”胃黏膜<sup>[1-2,68]</sup>,而视作基本正常胃黏膜(图 4)。

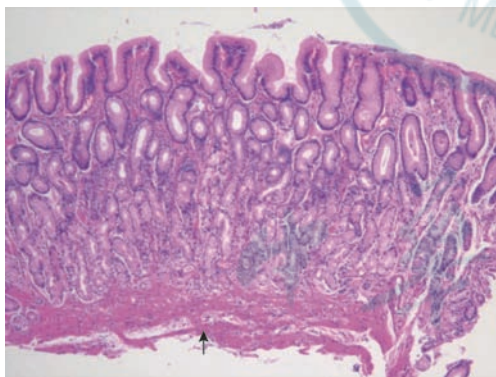


图 4 基本正常胃黏膜(箭头所示为黏膜肌层) 苏木精-伊红染色 ×100

此外,需注意观察非*H. pylori*感染患者胃黏膜活检标本中胃黏膜深层和黏膜下层小血管内是否存在微血栓或机化血栓。黏膜浅层灶性出血和表面上皮脱落的组织学表现考虑为细小动脉血栓机化后再通所致,表面上皮的不完整加上胃酸的作用可能是导致患者出现上腹部不适症状的原因<sup>[100]</sup>。

**推荐意见 5-3:**慢性胃炎病理诊断应包括部位分布特征和组织学变化程度。有病因可循者应报告病因。胃窦与胃体炎症反应程度相差 2 级或以上时,加上“为主”修饰词,如“慢性(活动性)胃炎,胃

窦为主”。病理检查应报告每块活检标本的组织学变化,推荐使用表格式慢性胃炎病理报告。

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

病理诊断应报告每块活检标本的组织学变化,可向临床医师反馈更详细的信息,有利于减少活检随机误差所造成的结论偏倚,便于进行临床治疗前后比较<sup>[68,73]</sup>。表格式慢性胃炎病理报告(图 5)可克服活检随机性的缺点,信息简明、全面,便于进行临床治疗前后比较。

**推荐意见 5-4:**慢性胃炎病理活检显示固有腺体减少,即可诊断为萎缩性胃炎,不必考虑活检标本的萎缩块数和程度。临床医师可根据病理结果并结合内镜下表现,最后作出萎缩范围和程度的判断。

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

早期胃黏膜萎缩呈灶性分布。即使活检标本数少,只要病理活检显示固有腺体减少,即可诊断为萎缩性胃炎。需注意的是,任何引起黏膜损伤的病理过程均可能造成腺体数量减少,如于糜烂或溃疡边缘处取活检组织见腺体减少,不诊断为萎缩性胃炎;局限于胃小凹区域的肠化不诊断为萎缩;黏膜层出现淋巴滤泡不诊断为萎缩,应观察其周围区域的腺体情况来判断是否为萎缩;此外,活检组织取材位置太浅(未达黏膜肌层者)、组织包埋方向不当等因素均会影响萎缩情况的判断,不宜做出萎缩的病理诊断。

姓名: XX	性别: XX	年龄: XX	门诊号:	送检单位: 东院	送检医师:	收到日期: 2017-06-02
病区:	床号:	住院号:	取材方法:	病人来源:		报告日期: 2017-06-12
活检部位: 胃窦2;胃体2;胃角1;十二指肠球部2						染色: H-E, AB/PAS, HID/A
	胃窦	(块数)	胃体	(块数)	胃角	(块数)
慢性炎症	++,+++	1,1	+,++	1,1	++	1
活动性	++	2	+	1	++	1
萎缩	+,++	1,1	+	1	++	1
肠化	++	2	-	2	+++	1
异型增生	-	2	-	2	-	1
<i>H. Pylori</i>	++	2	-	2	++	1
其他组织学变化: ✓小凹上皮增生, ✓淋巴滤泡, ✓脂质岛						
肠化分型: ✓混合型, ✓混合型, 小肠型为主, ✓不完全型						
上皮内中性黏液含量: ✓中度减少						
病理诊断: 慢性萎缩性全胃炎。						
检查医师: XXXXXX						

其 他：“十二指肠球部”（2块）：轻度慢性肠炎伴有胃上皮化生（PAS染色+），化生上皮呈息肉样增生。

本报告仅供临床参考，如与临床不符，请与我室联系。妥善保管报告，遗失不补；复诊请携带；借片带好医院借条到西院办手续。

说明: +轻度 ++中度 +++重度

注: H-E 染色为苏木精-伊红染色; AB/PAS 染色为阿尔辛蓝-过碘酸希夫染色; HID/A 染色为高铁二胺-阿尔辛蓝染色; 肠化为肠上皮化生; *H. pylori* 为幽门螺杆菌; PAS 染色为过碘酸希夫染色

图 5 表格式慢性胃炎病理报告

**推荐意见 5-5: 肠化范围和亚型对预测胃癌发生风险均有一定的价值。**

证据质量: 中等; 推荐强度: 强推荐

研究强调应重视肠化范围, 范围越广, 胃癌发生风险越高。有 meta 分析提示, 阿尔辛蓝-过碘酸希夫染色和高铁二胺-阿尔辛蓝染色等黏液染色区分的肠化分型对胃癌的预测亦有积极意义, 不完全型和(或)大肠型肠化与胃癌发生更为密切<sup>[101-103]</sup>。但从病理检测的实际情况来看, 慢性胃炎的肠化以混合型居多, 不完全型和(或)大肠型肠化的检出与活检标本数量密切相关, 即存在取样误差的问题。

**推荐意见 5-6: 异型增生(上皮内瘤变)是最重要的胃癌前病变。有异型增生(上皮内瘤变)者, 应注明程度, 建议使用二级分类法, 如低级别和高级别异型增生(或 LGIN 和 HGIN)。**

证据质量: 高; 推荐强度: 强推荐

异型增生和上皮内瘤变大致是同义词, 均属于胃癌前病变。上皮内瘤变是世界卫生组织国际癌症研究机构推荐使用的术语<sup>[104]</sup>。不论国际还是国内, 术语的应用和译法意见尚不一致, 建议病理医师可同时使用异型增生和上皮内瘤变这 2 个术语<sup>[105]</sup>。关于上述概念, 不同的分类体系情况总结如下(表 4)<sup>[106]</sup>。

为合理界定胃肠道上皮肿瘤(gastroenterological neoplasia, GEN)的分类和分级, 国际上先后召开了帕多瓦和维也纳国际共识会议, 修订后的 GEN 分类

(维也纳分类)贴近患者的临床处理, 有利于患者的诊治, 亦被世界卫生组织采纳<sup>[104]</sup>。

活检诊断受标本取材位置过浅或抽样误差所局限。最终诊断应以能够显示 GEN 完全侵及的范围或最严重级别的内镜或外科切除标本的检查结果为依据。

需要特别说明的是, 胃癌的癌前情况包括癌前疾病(癌前状态)和癌前病变, 前者包括慢性萎缩性胃炎伴或不伴肠化, 后者主要指异型增生或上皮内瘤变。世界卫生组织明确称胃黏膜异型增生(上皮内瘤变)为胃癌前病变, 在叙述萎缩和肠化时则仅认为是胃癌前情况(precursors of gastric neoplasms)<sup>[106]</sup>。尽管国外学者常将癌前病变包括萎缩、肠化和异型增生<sup>[7,16]</sup>, 但国内的内科学教材和临床医师均认为胃癌前病变即特指异型增生<sup>[107-108]</sup>。

**推荐意见 5-7: 应重视贲门炎的诊断, 必要时增加贲门部黏膜的活检。**

证据质量: 中等; 推荐强度: 条件推荐

贲门炎是未受到重视的一种慢性胃炎类型, 与胃食管反流病、巴雷特食管等存在一定关系<sup>[109-110]</sup>, 今后需加强研究。如怀疑反流性食管炎合并贲门炎时, 宜增加贲门部黏膜的活检。

**推荐意见 5-8: 内镜下胃体腺区域活检对 AIG 的早期诊断至关重要。**

表 4 与胃癌发生相关的组织学表型分类标准

分类标准	按照恶性风险增加顺序排列的分类内容
帕多瓦国际分类	第 1 类, 无异型增生; 第 2 类, 未确定异型增生; 第 3.1 类, 低级别异型增生(低级别非浸润性瘤变); 第 3.2 类, 高级别异型增生(高级别非浸润性瘤变); 第 4 类, 疑似浸润性癌; 第 5 类, 浸润性腺癌
维也纳标准	第 1 类, 无异型增生; 第 2 类, 未确定异型增生; 第 3 类, 非浸润性低级别瘤变(低级别腺瘤或低级别异型增生); 第 4 类, 高级别瘤变, 4.1 为高级别腺瘤或高级别异型增生, 4.2 为非浸润性癌, 4.3 为疑似浸润性癌; 第 5 类, 浸润性瘤变, 5.1 为黏膜内癌
改良维也纳标准	第 1 类, 无异型增生; 第 2 类, 未确定异型增生; 第 3 类, 低级别腺瘤或低级别异型增生; 第 4 类, 高级别瘤变, 4.1 为高级别腺瘤或高级别异型增生, 4.2 为非浸润性癌, 4.3 为疑似浸润性癌, 4.4 为黏膜内癌
日本活检组织诊断框架	第 1 类, 正常或非瘤变; 第 2 类, 未确定异型增生; 第 3 类, 腺瘤; 第 4 类, 疑似癌; 第 5 类, 癌(浸润性或非浸润性)
2019 年世界卫生组织标准	1. 无异型增生或无上皮内瘤变; 2. 未确定异型增生或未确定上皮内瘤变; 3. 低级别异型增生或低级别上皮内瘤变(低级别腺瘤或低级别异型增生); 4. 高级别异型增生或高级别上皮内瘤变(高级别腺瘤或高级别异型增生); 5. 黏膜内浸润性瘤变(黏膜内癌)

证据质量: 中等; 推荐强度: 强推荐

AIG 的主要病理变化发生在胃体腺黏膜的腺体分布区域, 因此, 内镜活检除在胃窦部钳取组织外, 必须同时在胃体腺黏膜区域钳取组织, 而且组织取材要足够深, 推荐在胃体中部或胃底等明确的胃体腺黏膜区域钳取组织。

AIG 的组织病理学改变可分为早期、活动期和进展期 3 个发展阶段<sup>[61]</sup>。AIG 胃体腺黏膜组织学主要特点如下。①炎症特点: 胃体部黏膜炎症明显重于胃窦部黏膜, 主要表现为淋巴细胞、浆细胞为主的慢性炎症细胞浸润的黏膜全层炎, 且黏膜深层腺体区域炎症重于黏膜浅层。腺上皮内淋巴细胞浸润是相对明确的特征性表现<sup>[111]</sup>。②腺体萎缩与化生性改变: 固有的胃体腺形态不典型或缺失, 常出现假幽门腺化生, 可伴有肠化、胰腺腺泡化生。③神经内分泌细胞增生或神经内分泌瘤形成: 腺上皮内出现神经内分泌细胞不同程度的增生(单纯性、线性、微结节样、腺瘤样、异型增生), 直至神经内分泌瘤发生<sup>[112]</sup>, 必要时建议加做相关免疫组织化学染色证实。④胃内隆起病变或息肉: 组织学形态多种多样, 包括胃泌酸黏膜假性息肉、胃底腺息肉、胃增生性息肉(部分病例可伴有癌变)、幽门腺腺瘤、肠型腺瘤、神经内分泌瘤等<sup>[113-114]</sup>。胃窦部黏膜无炎症或炎症轻微, 一般不伴有腺体萎缩, 可见 G 细胞增生, 建议进行免疫组织化学染色证实。若伴有 *H. pylori* 现症或既往感染, 胃窦部黏膜可出现萎缩和(或)肠化<sup>[113]</sup>。此外, 部分 AIG 患者合并 *H. pylori* 感染, 此时胃体腺黏膜全层炎症均较严重, 而胃窦部黏膜炎症以黏膜浅层最为严重。随着胃体腺黏膜腺体的消失, 炎症明显减轻甚至近乎消退。值得注意的是, AIG 患者胃酸分泌较少, 有时胃内其他细菌滋生, 根除 *H. pylori* 后尿素酶呼气试验仍阳性(*H. pylori* 感染检测假阳性)可能是其他细菌所致, 这时应该参考病理切片判断 *H. pylori* 存在与否<sup>[115]</sup>。

**推荐意见 5-9: 特殊类型胃炎确诊需结合病因、临床表现, 并依赖内镜和病理检查联合诊断。**

证据质量: 低; 推荐强度: 条件推荐

由于缺乏特异的临床表现, 特殊类型胃炎确诊需要结合病因、临床表现, 并依赖内镜和病理检查联合诊断。巨大肥厚性胃炎内镜下表现为胃黏膜皱襞巨大扭曲, 病理检查显示胃小凹上皮增生、腺体弯曲和囊性扩张、平滑肌增生、泌酸腺黏膜萎缩、壁细胞和主细胞明显减少<sup>[116]</sup>。嗜酸细胞性胃炎内镜下表现为黏膜红斑、糜烂和充血等, 病理检查显示嗜酸性粒细胞浸润(> 30 个/高倍镜视野)和(或)外周血嗜酸性粒细胞增多; 还需排除消化道外疾病或寄生虫病的证据<sup>[117]</sup>。淋巴细胞性胃炎常累及胃体和胃窦, 表现为伴或不伴黏膜隆起的糜烂、阿弗他溃疡等; 病理检查显示黏膜固有层可见淋巴细胞和浆细胞浸润, 每 100 个表面上皮细胞中上皮内淋巴细胞数  $\geq 25$  个<sup>[118]</sup>。肉芽肿性胃炎在显微镜下表现为可累及胃体或胃窦全层的肉芽肿改变<sup>[64]</sup>。感染性胃炎据病原体的不同, 内镜和病理表现各异, 部分内镜下可表现为结节、肿块和溃疡等, 黏膜表面披覆脓性分泌物, 少数显微镜下可见病原体微生物<sup>[119]</sup>。放射性胃炎在接受放射治疗后最初表现为弥漫性黏膜充血、水肿伴片状渗血, 后续胃黏膜的损伤逐渐加重, 进而出现内皮增殖、血管炎、闭塞性动脉内膜炎等黏膜下血管性病变, 出现毛细血管的扩张、纤维化, 甚至导致黏膜缺血、溃疡<sup>[120]</sup>。化学性胃炎病理检查显示胃小凹上皮增生、平滑肌纤维增生和炎症细胞稀少<sup>[121]</sup>。

6. 临床问题 6: 慢性胃炎的实验室检查

**推荐意见 6-1: 临床就诊的慢性胃炎患者, 如 *H. pylori* 感染情况未知, 均建议行 *H. pylori* 检测。**

证据质量: 高; 推荐强度: 强推荐

基于病因可将慢性胃炎分成 *H. pylori* 胃炎和非 *H. pylori* 胃炎两大类, 70% ~ 90% 的慢性胃炎为

*H. pylori* 胃炎<sup>[16]</sup>。*H. pylori* 胃炎一般无特异性临床表现,内镜检查观察胃黏膜未发现黏膜可见病变者不能排除存在 *H. pylori* 胃炎。因此,对于慢性胃炎患者进行 *H. pylori* 检测有助于明确病因和进一步治疗<sup>[122]</sup>。

**推荐意见 6-2: *H. pylori* 根除治疗后所有患者都应常规进行 *H. pylori* 复查,评估根除治疗的效果;最佳的非侵入性评估方法是<sup>13</sup>C 或<sup>14</sup>C 尿素呼气试验;评估应在治疗完成后至少 4 周进行。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

推荐所有患者均应在根除治疗后行 *H. pylori* 复查,多数患者根除治疗后无需复查胃镜,可采用非侵入性方法检测 *H. pylori*,尿素酶呼气试验是最佳选择,粪便抗原试验可作为备选<sup>[122]</sup>。应在根除治疗结束后至少 4 周进行 *H. pylori* 复查,此期间服用抗菌药物、铋剂和某些具有抗菌作用的中药或质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 均会影响检测结果<sup>[123]</sup>。对于胃癌高风险人群,建议根除 *H. pylori* 治疗后定期随访检测 *H. pylori*。

**推荐意见 6-3: AIG 应检测血清抗胃壁细胞抗体、抗内因子抗体和血清胃泌素以明确诊断,同时还应检测甲状腺功能和相关抗体以除外相关合并疾病。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

随着临床医师对胃神经内分泌肿瘤认识的提高,AIG 的诊断率不断提高。对于内镜下发现胃体黏膜萎缩,特别是伴贫血的患者,需检测血清抗胃壁细胞抗体,抗内因子抗体明确诊断<sup>[27]</sup>。由于 AIG 导致叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 吸收不良,并常合并自身免疫性甲状腺炎等自身免疫病,因此,同时检测血红蛋白、血清铁、维生素 B<sub>12</sub>、甲状腺功能和相关抗体,有助于指导后续治疗。AIG 常合并其他疾病,1 型胃神经内分泌肿瘤常发生在 AIG 基础上,故应同时检测血清胃泌素(如总胃泌素或胃泌素-34)。有研究表明 AIG 患者胃泌素-17 呈升高趋势<sup>[124]</sup>。另有研究显示嗜铬粒蛋白 A 与胃泌素呈正相关,抗胃壁细胞抗体和抗内因子抗体与嗜铬粒蛋白 A 联合检测提高了对 AIG 的预测性能<sup>[125]</sup>。

## 7. 临床问题 7:慢性胃炎的治疗原则和策略

**推荐意见 7-1:慢性胃炎的治疗应尽可能针对病因,遵循个体化原则。治疗目的是祛除病因、缓解症状、改善胃黏膜炎症反应和预防并发症。**

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

慢性胃炎的治疗目的是祛除病因、缓解症状和改善胃黏膜组织学。慢性胃炎消化不良症状的处理

与功能性消化不良相同。无症状、*H. pylori* 阴性的慢性非萎缩性胃炎无需特殊治疗;但对于慢性萎缩性胃炎,特别是严重的慢性萎缩性胃炎或伴有异型增生的患者应注意预防其恶变。严重的萎缩性胃炎可能与某些维生素(如维生素 B<sub>12</sub>)和微量元素(如铁、钙、镁和锌)等的吸收障碍有关,可适当补充<sup>[126]</sup>。

巨大肥厚性胃炎缺乏有效的治疗手段,目前的治疗经验主要基于病例报道,包括抗生素<sup>[127]</sup>、糖皮质激素<sup>[128]</sup>和抑酸药物<sup>[129]</sup>等。也有报道提示长效生长抑素可能对巨大肥厚性胃炎有效<sup>[130]</sup>,需同时纠正低蛋白血症和贫血等。嗜酸细胞性胃炎需要寻找可能的过敏因素,去除过敏原,部分患者需要糖皮质激素治疗<sup>[131]</sup>。感染性胃炎需应用恰当的抗生素治疗。

**推荐意见 7-2:饮食和生活方式的个体化调整是慢性胃炎治疗的合理建议。**

证据质量:低;推荐强度:强推荐

虽然尚无明确证据显示某些饮食摄入与慢性胃炎症状的发生存在因果关系,且亦缺乏饮食干预疗效的大型临床研究,但是饮食习惯的改变和生活方式的调整是慢性胃炎治疗的一部分。目前临床医师也常建议患者尽量避免长期大量服用引起胃黏膜损伤的药物(如 NSAID)和改善饮食与生活习惯(如避免过多饮用咖啡、大量饮酒和长期大量吸烟)<sup>[132]</sup>。慢性胃炎患者若主诉某种食物会使症状加重或好转,或饮食频率、进餐量会影响其症状,临床医师可以建议患者改变食物种类、饮食频率和进餐量<sup>[133]</sup>。

**推荐意见 7-3:伴胆汁反流的慢性胃炎可应用具有结合胆酸作用的胃黏膜保护剂,以及胃肠促动药和(或)抑酸药物。**

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

胆汁反流是慢性胃炎的病因之一。幽门括约肌功能不全导致胆汁反流入胃,削弱或破坏胃黏膜屏障功能,使胃黏膜遭到消化液作用,产生炎症反应、糜烂、出血和上皮化生等病变。有结合胆酸作用的铝碳酸镁制剂可增强胃黏膜屏障并结合胆酸,从而减轻或消除胆汁反流所致的胃黏膜损伤<sup>[134]</sup>。胃肠促动药如盐酸伊托必利、西尼必利、莫沙必利和多潘立酮等可防止或减少胆汁反流。小型对照研究显示,包括 PPI 在内的抑酸剂在缓解症状和改善内镜下表现方面有一定作用<sup>[135]</sup>。必要时可酌情短期应用熊去氧胆酸制剂<sup>[136]</sup>。

**推荐意见 7-4:应重视 NSAID 和(或)阿司匹林等药物对胃黏膜的损伤作用,对此类患者应进行综合评估,以判断是否停用该类药物,并加强抑酸和**

**(或)胃黏膜保护治疗。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

引起胃黏膜损伤的临床常见药物主要有抗血小板药物、NSAID 和(或)阿司匹林等。当出现药物相关胃黏膜损伤时,首先根据患者使用药物的治疗目的评估患者是否可停用该药物;对于须长期服用上述药物者,应筛查 *H. pylori* 并进行根除治疗,根据病情或症状严重程度选用 PPI、H<sub>2</sub> 受体拮抗剂(H<sub>2</sub> receptor antagonist, H<sub>2</sub>RA)或胃黏膜保护剂<sup>[137]</sup>。

多项病例对照研究和随机对照试验显示,PPI 是预防和治疗 NSAID 相关上消化道损伤的首选药物,优于 H<sub>2</sub>RA 和胃黏膜保护剂<sup>[138-139]</sup>。有随机对照研究显示,PPI 可能增加 NSAID 诱导的小肠损伤风险,必要时要注重全胃肠道黏膜保护<sup>[140-141]</sup>。

对于服用缓释剂型 NSAID 者,其胃肠道暴露于药物的时间进一步延长,这部分患者即使每日服用 1 次 PPI,在 24 h 内仍有残余酸分泌,并继而产生胃肠道损伤风险<sup>[142]</sup>。理论上,新型抑酸药钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)的持久抑酸作用有望更好地预防黏膜损伤<sup>[143]</sup>。2 项观察 P-CAB 对低剂量阿司匹林和非阿司匹林的 NSAID 长期服用者疗效的双盲、随机、非劣效性和单盲扩展研究发现,P-CAB 对预防 NSAID 相关消化性溃疡复发有效且耐受性良好<sup>[144-145]</sup>。

**推荐意见 7-5:慢性胃炎患者可根据症状选择单独或联合应用以下药物。**

①有胃黏膜糜烂和(或)以上腹痛和上腹部烧灼感等症状为主者,可根据病情或症状严重程度选用胃黏膜保护剂、抗酸剂、H<sub>2</sub>RA、PPI。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

②以上腹饱胀、恶心、与进食相关的腹胀、纳差等为主要症状者,可考虑使用胃肠促动药和(或)消化酶制剂。

证据质量:低;推荐强度:强推荐

③伴明显精神心理因素的慢性胃炎患者可用神经递质调节药物。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

胃酸和(或)胃蛋白酶在胃黏膜糜烂(尤其是平坦糜烂)、上腹痛或上腹部烧灼感等症状的发生中起重要作用,抗酸或抑酸治疗对愈合糜烂和消除上述症状有效<sup>[146]</sup>。胃黏膜保护剂如吉法酯<sup>[147]</sup>、替普瑞酮<sup>[148]</sup>、铝碳酸镁制剂、瑞巴派特<sup>[149-150]</sup>、硫糖铝、聚普瑞锌等可改善胃黏膜屏障,促进胃黏膜糜烂愈合,但对症状改善作用尚有争议。抗酸剂起效迅速但作用持续时间相对短暂,包括奥美拉唑<sup>[151]</sup>、艾司

奥美拉唑<sup>[152]</sup>、雷贝拉唑<sup>[153]</sup>、兰索拉唑<sup>[154]</sup>、泮托拉唑和艾普拉唑<sup>[155]</sup>等在内的 PPI 抑酸作用强而持久,可根据病情或症状严重程度选用。2022 年 2 月 25 日国家药品监督管理局对 PPI 类药品说明书的内容进行统一修订,提到要警惕长期抑酸治疗可能诱发的骨折、低镁血症、艰难梭菌相关性腹泻,以及药物间相互作用。PPI 主要在肝脏经细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 2C19、CYP3A4 代谢,可能与其他药物发生相互作用,其中奥美拉唑的上述不良反应发生率最高;泮托拉唑和艾普拉唑与 CYP2C19 的亲和力低<sup>[156]</sup>,雷贝拉唑主要经非酶代谢途径,这三者受 CYP2C19 基因多态性影响较小。在慢性胃炎的治疗中,建议 PPI 的应用遵循个体化原则,对于长期服用 PPI 者应掌握适应证、有效性和患者的依从性,并全面评估获益和风险<sup>[157]</sup>。在一项多中心、前瞻性、单臂开放标签研究中,纳入 10 311 例临床诊断为慢性胃炎且有症状的患者,给予法莫替丁 20 mg/d 治疗 4 周,结果显示法莫替丁可明显缓解患者上腹痛、上腹饱胀和烧心症状<sup>[158]</sup>。

上腹饱胀或恶心、呕吐的发生可能与胃排空迟缓相关,胃动力异常是慢性胃炎不可忽视的因素。一项 meta 分析表明,胃肠促动药能显著控制消化不良症状( $RR = 0.81$ , 95% 置信区间 0.74 ~ 0.89)<sup>[159]</sup>。胃肠促动药包括多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂(如甲氧氯普胺),外周性多巴胺 D<sub>2</sub> 受体拮抗剂(如多潘立酮),选择性 5-羟色胺 4 受体激动剂(如莫沙必利)<sup>[160]</sup>,多巴胺 D<sub>2</sub> 受体阻滞剂、5-羟色胺 4 受体激动剂和多巴胺受体拮抗剂(如西尼必利)<sup>[161]</sup>,以及有乙酰胆碱酯酶抑制双重作用的伊托必利。一项前瞻性、多中心、随机对照双盲研究显示盐酸伊托必利可显著改善消化不良症状<sup>[162]</sup>。由此,2016 年功能性胃肠病罗马 IV 标准指出,盐酸伊托必利可有效缓解腹胀、早饱等症状且不良反应发生率低<sup>[163]</sup>。

此外,可针对与进食相关的中上腹饱胀、纳差等消化不良症状应用消化酶制剂,推荐患者餐中服用,效果优于餐前和餐后服用,目的在于进食的同时提供充足的消化酶,以帮助营养物质的消化,缓解相应症状。消化酶制剂种类较多,我国常用的消化酶制剂包括米曲菌胰酶片、复方阿嗝米特肠溶片、胰酶肠溶胶囊、复方消化酶胶囊等。

流行病学调查发现,精神心理因素与消化不良症状相关,尤其是焦虑症和抑郁症。抗抑郁药物或抗焦虑药物可作为伴有明显精神心理因素者,以及常规治疗无效和疗效差者的补救治疗,包括三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺

和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、5-羟色胺 3 受体拮抗剂,以及小剂量多巴胺 D2 受体拮抗剂氟哌噻吨与三环类抗抑郁药美利曲辛的复合制剂等<sup>[164-165]</sup>。必要时可由相应专科医师评估并协助诊治。

#### 推荐意见 7-6: 中国传统医药可用于慢性胃炎的治疗。

证据质量:低;推荐强度:条件推荐

多种中药可缓解慢性胃炎的消化不良症状,甚至可能有助于改善胃黏膜病理状况,如摩罗丹<sup>[166]</sup>、羔羊胃提取物维 B<sub>12</sub> 胶囊<sup>[167]</sup>、胃复春等可用于萎缩性胃炎的治疗;而荜铃胃痛颗粒<sup>[168]</sup>、甘海胃康胶囊<sup>[169]</sup>、养胃颗粒<sup>[170]</sup> 对上腹疼痛、上腹饱胀均有一定的缓解作用,可针对不同症状选择相应中药治疗。但目前尚缺乏国际上公认的多中心、安慰剂对照、大样本、长期随访的临床研究证据。

推荐意见 7-7: 证实 *H. pylori* 阳性的慢性胃炎,无论有无症状和并发症,均应进行 *H. pylori* 根除治疗,除非有抗衡因素存在。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

几乎所有 *H. pylori* 感染者(包括健康体检证实的无症状感染者)都存在不同程度的慢性活动性胃炎。根除 *H. pylori* 后胃黏膜活动性炎症可消退,慢性炎症反应也有不同程度减轻,其获益远大于可能的负面影响。因此,不管有无症状和(或)并发症,*H. pylori* 胃炎均属感染性疾病,均应进行 *H. pylori* 根除治疗,除非有抗衡因素存在,抗衡因素包括患者伴存某些疾病、社区高再感染率、卫生资源优先度安排等<sup>[16]</sup>。

此外,*H. pylori* 感染诱发的炎症反应与胃黏膜萎缩和(或)肠化的发生、发展密切相关<sup>[171]</sup>。根除 *H. pylori* 可延缓或阻滞胃黏膜萎缩和(或)肠化的发生、发展,并使部分患者的胃黏膜萎缩甚至肠化得到逆转,降低胃癌发生风险<sup>[172-173]</sup>。

推荐意见 7-8: *H. pylori* 胃炎治疗采用我国 2022 *H. pylori* 感染治疗指南<sup>[174]</sup> 推荐的铋剂四联方案和高剂量双联方案。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

我国 2022 *H. pylori* 感染治疗指南<sup>[174]</sup> 推荐 *H. pylori* 根除方案为铋剂四联方案: PPI + 铋剂 + 2 种抗菌药物。这些方案目前在临床上被广泛使用,并受到国际权威共识的推荐<sup>[175]</sup>。推荐经验性铋剂四联治疗方案疗程为 14 d,除非当地的研究证实 10 d 治疗有效(根除率 > 90%)。

常用的根除 *H. pylori* 抗生素中,甲硝唑、克拉霉素、左氧氟沙星的耐药率较高,阿莫西林、呋喃唑酮

和四环素的耐药率相对较低。根除方案中抗生素组合的选择应参考当地人群中监测的 *H. pylori* 耐药率和个人抗生素使用史。

抑酸剂在 *H. pylori* 根除方案中起重要作用,选择作用稳定、疗效高、受 *CYP2C19* 基因多态性影响较小的 PPI,可提高 *H. pylori* 根除率<sup>[175]</sup>。新一代抑制胃酸的药物 P-CAB 具有更强效、更持久的抑酸作用,且不受宿主药物代谢基因型多态性的影响,有助于进一步提高 *H. pylori* 根除率<sup>[176]</sup>。

此外,近年来还有研究表明,高剂量双联方案与铋剂四联方案疗效相当,且不良反应少,可作为一线经验性治疗方案<sup>[177]</sup>。

#### 8. 临床问题 8: 慢性萎缩性胃炎的转归及其影响因素和癌变预防

推荐意见 8-1: 慢性胃炎特别是慢性萎缩性胃炎的进展与演变受遗传因素、*H. pylori* 感染情况,以及饮食状况、生活习惯和年龄等因素影响;伴有异型增生者胃癌的发生风险有不同程度的增加。另外,可用“胃龄”反映胃黏膜细胞的衰老状况。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

反复或持续 *H. pylori* 感染、不良饮食习惯等均为加重胃黏膜萎缩和肠化的潜在因素<sup>[178]</sup>。饮食和生活方式是影响慢性胃炎特别是慢性萎缩性胃炎进展与演变的重要因素。水土中含过多硝酸盐、微量元素比例失调、吸烟、长期饮酒,新鲜蔬菜与水果摄入不足,必要营养素缺乏,经常食用霉变、腌制、熏烤和油炸等快餐食物,过多摄入食盐,以及有胃癌家族史,均可增加慢性萎缩性胃炎发生风险或加重慢性萎缩性胃炎甚至增加癌变可能<sup>[179-180]</sup>。2018 年世界癌症研究基金会和美国癌症研究所更新了《饮食、营养、体育锻炼与癌症预防的全球报告》。增加胃癌发生风险的因素包括肥胖、饮酒、高盐饮食,过多食用加工的肉类、烤肉、烤鱼,以及低水果摄入等,而多食用柑橘类水果可降低胃癌发生风险<sup>[181]</sup>。一项联合全基因组关联分析和前瞻性队列研究的 meta 分析发现,坚持良好生活方式,如不吸烟、不饮酒、少吃腌制食品、多吃新鲜水果和蔬菜等,即使患者具有胃癌高遗传风险,胃癌发生风险亦可降低 47%<sup>[182]</sup>。

慢性萎缩性胃炎常合并肠化,少数出现异型增生,经历长期的演变,少数病例可发展为胃癌<sup>[17,183-184]</sup>。大部分低级别异型增生可逆转,较少恶变为胃癌<sup>[185-186]</sup>。国外学者认为高级别异型增生者 5 年随访期间的癌变率为 30% ~ 85%,即每年的癌变率约为 6%<sup>[187]</sup>;而低级别异型增生者,随访 66 个月的癌变率为 0 ~ 33%<sup>[188-189]</sup>;这些是否符合我国情

况,尚有待探讨。

多数慢性萎缩性胃炎患者的病情较稳定,特别是不伴有 *H. pylori* 持续感染者。某些患者随着年龄增长,会因衰老而出现萎缩等组织病理学改变<sup>[190]</sup>。必须认识到无论何年龄段,持续 *H. pylori* 感染均有可能导致慢性萎缩性胃炎<sup>[191]</sup>。

同年龄者胃黏膜的衰老程度不尽相同,即可能有不同的胃龄,可依据胃黏膜细胞端粒的长度测定和计算胃龄<sup>[190]</sup>。胃龄与实际年龄之差较大者,可能更需要密切随访。

**推荐意见 8-2: OLGA 和 OLGIM 分期能反映慢性胃炎患者胃黏膜萎缩、肠化的程度和范围,能用于胃癌风险分层,是制定个体化胃镜监测计划的可靠依据。**

证据质量:高;推荐强度:强推荐

2005 年国际萎缩研究小组提出胃黏膜炎症反应、萎缩程度及其范围的分级、分期标准,即慢性胃炎的萎缩分级、分期标准(OLGA)(表 5)<sup>[192]</sup>,基于胃炎新悉尼系统对炎症和萎缩程度的半定量评分方法,采用胃炎分期代表胃黏膜萎缩范围和程度,将慢性胃炎的组织病理学与癌变风险联系起来,为临床医师预测病变进展和制订疾病管理措施提供更为直观的信息。Rugge 等<sup>[193]</sup>对 93 例慢性胃炎患者进行 12 年的随访发现,绝大部分 OLGA 0 ~ II 期患者胃炎分期维持不变,而癌变均发生在 OLGA III、IV 期患者中。一项包含接受胃镜检查、平均随访 6.3 年的 7 436 例慢性胃炎患者的研究显示,OLGA 0 ~ IV 期患者的胃癌发生率分别为 0.03/1 000 人年、0.34/1 000 人年、1.48/1 000 人年、19.1/1 000 人年和 41.2/1 000 人年,多因素分析显示 OLGA 分期是胃癌发生的唯一预测因素(OLGA III 期,  $HR = 712.4$ ; OLGA IV 期,  $HR = 1\ 450.7$ ),说明 OLGA 分期与胃癌发生风险显著相关<sup>[194]</sup>。另一项前瞻性队列研究纳入 1 755 例因消化不良接受胃镜检查并行 OLGA 分期的患者,中位随访时间为 55 个月,0.4% 的患者发生上皮内肿瘤(低级别异型增生、高级别异型增生和胃癌),均发生在初始胃镜检查确定为 OLGA III、IV 期的患者中,OLGA 0、I、II 期患者上皮内肿瘤的发生率为 0(95% 置信区间 0 ~ 0.4),OLGA III、IV 期患者则分别为 36.5/1 000 人年(95% 置信区间 13.7/1 000 人年 ~ 97.4/1 000 人年)和 63.1/1 000 人年(95% 置信区间 20.3/1 000 人年 ~ 195.6/1 000 人年),进一步证实 OLGA 分期对胃癌风险分层的作用<sup>[195]</sup>。国内研究也证实高 OLGA 分期患者更易检出异型增生和腺癌,OLGA 分期能有效地根据胃癌风险程度

将胃炎患者进行风险分层<sup>[196]</sup>。

由于医师间对萎缩判断的一致率相对较低,又提出慢性胃炎的肠化分级、分期标准(OLGIM)(表 6)<sup>[197]</sup>,与 OLGA 分期相比,OLGIM 分期则有较高的医师间诊断一致率,但是一些潜在的胃癌高危个体有可能被遗漏<sup>[198]</sup>。研究显示,与 OLGA 分期相比,约 1/3 的病例 OLGIM 分期下调;按 OLGA 分期界定为高危的病例中, <1/10 的病例则被 OLGIM 分期界定为低危,因此,OLGIM 低危等级不可等同于胃癌发生风险低危<sup>[199]</sup>。一项新加坡的前瞻性、多中心研究显示,OLGIM III、IV 期患者有更高的胃癌发生风险(调整  $HR = 20.7$ , 95% 置信区间 5.04 ~ 85.6),50% 以上的患者于 OLGIM III、IV 期确诊后的 2 年内发生胃癌;OLGIM II 期患者也有一定胃癌发生风险(调整  $HR = 7.34$ , 95% 置信区间 1.60 ~ 33.7),建议胃癌风险分层为高危(OLGIM III、IV 期)和中危(OLGIM II 期)患者的胃镜监测间期分别定为 2 年和 5 年<sup>[200]</sup>。一篇包括 6 项病例对照研究和 2 项队列研究、共 2 700 例慢性胃炎患者的 meta 分析显示,OLGA 或 OLGIM 分期越高(III、IV 期),胃癌发生风险越大<sup>[201]</sup>。

因此,OLGA 或 OLGIM 分期系统可反映萎缩性胃炎的严重程度和患癌风险,能识别胃癌高危患者(OLGA 或 OLGIM III、IV 期),有助于早期诊断和预防,是制定个体化胃镜监测策略的可靠指标。在临床实践中,推荐 OLGA 与 OLGIM 分期联合使用,可更精确地预测胃癌发生风险。

**表 5 慢性胃炎的萎缩分级、分期标准**  
(可操作的胃炎评价系统)

胃窦(含胃角) 萎缩评分	胃体萎缩评分			
	无	轻度	中度	重度
无	0	I	II	III
轻度	I	I	II	III
中度	II	II	III	IV
重度	III	III	IV	IV

**表 6 慢性胃炎的肠上皮化生分级、分期标准**  
(可操作的肠上皮化生评价系统)

胃窦(含胃角) 肠上皮化生评分	胃体肠上皮化生评分			
	无	轻度	中度	重度
无	0	I	II	III
轻度	I	I	II	III
中度	II	II	III	IV
重度	III	III	IV	IV

**推荐意见 8-3: 血清胃蛋白酶原(pepsinogen, PG) I、PG II 和胃泌素-17 的检测有助于判断胃黏膜萎缩和萎缩部位,是筛查萎缩性胃炎的非侵入性方法。**

证据质量:中等;推荐强度:强推荐

PG 水平反映黏膜的分泌功能状态,是判断胃黏膜广泛萎缩的标志物,可作为萎缩性胃炎筛查的非侵入性方法<sup>[16,175]</sup>。当胃黏膜萎缩时,PG I 和 PG II 水平下降,PG I 水平下降更明显,因而 PG I/PG II 比值随之降低。PG 测定有助于判断萎缩的范围,胃体萎缩者 PG I 和 PG I/PG II 比值降低,血清胃泌素-17 水平升高;胃窦萎缩者血清胃泌素-17 水平降低,PG I 和 PG I/PG II 比值在正常参考值范围内;全胃萎缩者则血清胃泌素-17、PG I 和 PG I/PG II 比值均降低。一篇共纳入 31 项研究、2 265 例患者评价血清 PG 诊断萎缩性胃炎效能的 meta 分析提示,血清 PG 检测可作为萎缩性胃炎非侵入性诊断的手段,灵敏度和特异度分别为 69% (95% 置信区间 55% ~ 80%) 和 88% (95% 置信区间 77% ~ 94%)<sup>[202]</sup>。血清 PG I 与 PG I/PG II 比值联合筛查萎缩性胃炎的灵敏度为 79%,高于单独使用 PG I (46%) 或单独使用 PG I/PG II 比值 (69%);血清 PG I 与 PG I/PG II 比值联合筛查萎缩性胃炎的特异度为 89%,高于单独使用 PG I/PG II 比值 (84%),但低于单独使用 PG I (93%)。另一篇纳入 14 项研究 (检索日期截至 2018 年 4 月) 的 meta 分析显示,以 PG I  $\leq$  70  $\mu$ g/L 且 PG I/PG II 比值  $\leq$  3 为最佳临界值,其诊断萎缩性胃炎的灵敏度、特异度、OR 值和曲线下面积分别为 59%、89%、12 和 0.81;若单独以 PG I/PG II 比值  $\leq$  3 为最佳临界值,则相应值分别为 50%、94%、15 和 0.85<sup>[203]</sup>。提示 PG 检测具有筛查萎缩性胃炎的潜能,具有特异度高、非侵入性的优点。但是文献存在异质性,结果与种族和文献研究的质量有关,虽然大多数研究采用 PG I  $\leq$  70  $\mu$ g/L 且 PG I/PG II 比值  $\leq$  3 作为筛查萎缩性胃炎的临界值,但因检测试剂和方法不同,临界值也存在差异,在应用 PG 筛查萎缩性胃炎前应先加以验证。国内推荐在胃癌高发区筛查采用 PG I  $\leq$  70  $\mu$ g/L 且 PG I/PG II 比值  $\leq$  7 的标准<sup>[204]</sup>。

有关胃泌素-17 诊断萎缩性胃炎的 meta 分析显示,其灵敏度、特异度分别为 48% (95% 置信区间 45% ~ 51%) 和 79% (95% 置信区间 77% ~ 81%),提示单独应用胃泌素-17 诊断或筛查萎缩性胃炎并不合适,进一步分析显示其对亚洲国家人群的诊断准确性低于非亚洲国家<sup>[205]</sup>。另一项研究显示,胃泌素-17、PG I 和 PG I/PG II 比值对自身免疫性萎缩性胃炎的诊断价值 (曲线下面积分别为 0.83、0.95 和 0.97) 优于 *H. pylori* 相关性萎缩性胃炎 (曲线

下面积分别为 0.62、0.75 和 0.67)<sup>[206]</sup>。

**推荐意见 8-4:**血清 PG I、PG II、PG I/PG II 比值联合抗 *H. pylori* 抗体检测有助于胃癌风险分层和筛查。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

多项研究证实血清 PG 检测有助于胃癌高危人群的风险分层,PG 检测诊断萎缩者,以及 PG 检测虽诊断萎缩阴性、但 PG I/PG II 比值较低者,均有较高的胃癌发生风险,应进一步进行胃镜检查<sup>[207-208]</sup>。血清 PG 联合血清抗 *H. pylori* 抗体检测可将人群分为 A (PG 在正常参考值范围内、抗 *H. pylori* 抗体阴性)、B (PG 在正常参考值范围内、抗 *H. pylori* 抗体阳性)、C (PG 降低、抗 *H. pylori* 抗体阳性)、D 组 (PG 降低、抗 *H. pylori* 抗体阴性),各组胃癌的发生率不同,是一项有价值的胃癌风险的预测指标,并以此作为胃癌风险的分层方法 (ABCD 法)<sup>[209]</sup>。PG、胃泌素-17 与抗 *H. pylori* 抗体联合检测可对胃癌风险加以分层,辨识出高危个体进行胃镜检查<sup>[210]</sup>。国内一项多中心、横断面研究建立了包括年龄、性别、PG I/PG II 比值、胃泌素-17 和抗 *H. pylori* 抗体等指标的胃癌评分系统,具有较高的胃癌风险分层价值 (AUC = 0.76),提示可用于我国胃癌高危人群的筛查<sup>[211]</sup>。一项大样本血清学筛查的研究比较了上述几种胃癌风险模型的效能,结果显示各种血清学分层模型均可对胃癌风险进行有效分层,其中胃癌评分系统具有最佳的风险分层效果,低危、中危、高危组胃癌的检出率分别为 0.53%、1.30%、5.01%<sup>[212]</sup>。

PG I/PG II 比值与 OLGA 分期呈负相关<sup>[213-214]</sup>,比值越低、分期越高,采用 PG I/PG II 比值  $\leq$  3 可区别 OLGA 低危 (0、I 期) 与高危 (III、IV 期) 患者,其灵敏度为 77%,特异度为 85%,阳性预测值为 45%,阴性预测值高达 96%。需注意 *H. pylori* 感染的影响,*H. pylori* 感染可致 PG I、PG II 水平升高,尤其是 PG II 水平升高更明显,因此,PG I/PG II 比值下降。根除 *H. pylori* 后则 PG I、PG II 水平下降,PG I/PG II 比值上升。

**推荐意见 8-5:**根除 *H. pylori* 可减缓炎症反应向萎缩、肠化甚至异型增生的进程并降低胃癌发生率,但最佳的干预时间为胃癌癌前变化 (萎缩、肠化和异型增生) 发生前。

证据质量:高;推荐强度:强推荐

较多研究发现,*H. pylori* 感染有促进慢性萎缩性胃炎发展为胃癌的作用<sup>[215]</sup>。根除 *H. pylori* 可以明显

减缓癌前病变的进展,并有可能减少胃癌的发生风险<sup>[216-220]</sup>。*H. pylori*根除治疗对胃癌的预防作用可在根除后持续 22 年,且也可降低胃癌患者的病死率<sup>[221]</sup>。*H. pylori*根除对内镜下切除胃癌病灶后异时胃癌同样具有预防作用<sup>[222]</sup>。*H. pylori*胃炎京都全球共识意见倡导根除*H. pylori*预防胃癌<sup>[16]</sup>。

一项根除*H. pylori*后随访 14.7 年的研究指出,*H. pylori*根除治疗组(1 130 例)和安慰剂组(1 128 例)胃癌的发病率分别为 3.0% 和 4.6%<sup>[223]</sup>。*H. pylori*根除后的随访时间越长,对胃癌的预防效果越佳,即便根除*H. pylori*时已经进入肠化或异型增生阶段,亦有较好的癌变预防作用<sup>[224]</sup>。一项研究纳入 1 676 例一级亲属有胃癌家族史的*H. pylori*感染者,分为*H. pylori*根除治疗组和安慰剂组,发现根除*H. pylori*治疗降低了胃癌的发生风险<sup>[225]</sup>。

一项研究显示经大规模的*H. pylori*筛查和根除治疗后,*H. pylori*的流行率由 64.2% 降至 15.0%,年再感染率 < 1%;萎缩性胃炎和肠化的发生率和严重程度也随时间推移降低和缓解。根除*H. pylori*的化学预防对降低胃癌发病率的有效性为 53% (95% 置信区间 30% ~ 69%,  $P < 0.001$ )<sup>[226]</sup>。

根除*H. pylori*对于轻度慢性萎缩性胃炎的癌变具有较好的预防作用,对于癌前病变组织学的好转有利<sup>[227]</sup>。*H. pylori*根除后,环氧合酶-2 表达和 Ki-67 增殖指数均下降,前列腺素 E2 下调<sup>[228]</sup>。一项 meta 分析显示,与欧美国家相比,中国等东亚国家通过根除*H. pylori*预防胃癌更符合卫生经济学标准<sup>[229]</sup>。

**推荐意见 8-6:**某些维生素等可能有助于延缓萎缩性胃炎的进程,从而降低癌变风险。

证据质量:中等;推荐强度:条件推荐

某些维生素<sup>[221, 223, 230]</sup>、微量元素硒<sup>[231]</sup>或大蒜素可降低胃癌发病率和胃癌的发生风险。对于部分低叶酸水平者,适量( $\geq 1$  mg/d)补充叶酸可改善慢性萎缩性胃炎病理组织状态而减少胃癌的发生<sup>[232-233]</sup>。病例对照研究提示低维生素 B<sub>12</sub> 水平会增加胃癌患病率<sup>[234]</sup>。

9. 临床问题 9:国内外有关萎缩性胃炎的争议问题

**推荐意见 9-1:**胃黏膜肠化可在一定程度上被逆转。

证据质量:中等;推荐强度:条件推荐

已有多项研究通过长期随访发现肠化可在一定程度上被逆转<sup>[173, 235-237]</sup>。在全球范围内,肠化组织学改善的累积回归风险在随访 1、3、5 年中波动于

19.4% ~ 29.7%<sup>[238]</sup>。肠化可能存在自发性逆转。一项针对自愿接受活检且随访时间长达 3 ~ 16 年(平均 5.1 年)的 1 422 名哥伦比亚胃癌前病变高危地区居民的研究发现,年龄  $\geq 40$  岁人群肠化的自发性逆转率为 3.7/100 人年, < 40 岁人群为 5.4/100 人年<sup>[239]</sup>。根除*H. pylori*也可能逆转肠化。2018 年,一项随访时间长达 10 年的研究发现,*H. pylori*根除治疗组患者随访 5 ~ 10 年后,胃窦、胃体肠化逆转率分别为 33.9% 和 44.4%<sup>[237]</sup>。2021 年,一项针对西班牙裔胃癌前病变患者的随访队列研究中,患者随机接受*H. pylori*根除或安慰剂治疗,随访时间长达 20 年,发现肠化的逆转率约为 20%,与萎缩性胃炎相似<sup>[235]</sup>。一些药物干预也显示出对肠化逆转的作用,如塞来昔布、维生素、摩罗丹等<sup>[166, 240-242]</sup>。

**推荐意见 9-2:**有胃癌前疾病并因心脑血管疾病等基础疾病需长期服用阿司匹林的患者中,每日服用低剂量阿司匹林可能有助于降低胃癌的发生风险。

证据质量:低;推荐强度:条件推荐

近年来,多项 meta 分析的研究结果均表明阿司匹林对胃癌的预防作用<sup>[243-244]</sup>。然而,绝大多数研究未纳入胃癌前病变患者。一篇 2021 年的系统综述和 meta 分析共纳入 11 项关于阿司匹林与胃癌发生风险的研究(10 项队列研究,14 933 例胃癌患者、2 378 794 名对照参与者;1 项随机对照试验,46 例胃癌患者、6 076 名对照参与者)<sup>[245]</sup>。该系统综述和 meta 分析纳入的队列研究结果显示,常规服用阿司匹林的患者胃癌发生风险总体降低了 33% ( $RR = 0.67$ , 95% 置信区间 0.52 ~ 0.87;  $P = 0.003$ ),这些研究中服用阿司匹林患者的异质性很高,但未发现明显偏倚;进一步亚组分析显示,长期( $\geq 5$  年)服用阿司匹林可降低胃癌发生风险(3 项研究,  $RR = 0.60$ , 95% 置信区间 0.38 ~ 0.94,  $P = 0.027$ )。然而,对每天服用阿司匹林的患者进行亚组分析时,发现其与胃癌发生风险降低无相关性(2 项研究,  $RR = 0.79$ , 95% 置信区间 0.53 ~ 1.18,  $P = 0.251$ )。该系统综述和 meta 分析纳入的随机对照试验结果显示,服用阿司匹林与胃癌发生风险无明显相关性 ( $RR = 1.01$ , 95% 置信区间 0.54 ~ 1.86,  $P = 0.990$ )。剂量-效应分析显示,阿司匹林服用剂量与胃癌发生风险之间无明显关联 ( $R^2 < 0.001$ ,  $P = 0.948$ )。

然而,阿司匹林可能会导致严重不良反应。一项关于常规剂量阿司匹林一级预防心血管事件的研究显示,尽管与常规剂量阿司匹林治疗相关的不良事件总体发生率很低,但阿司匹林治疗组的不良事

件发生率高于安慰剂组(16.75%比13.54%),差异有统计学意义( $P < 0.0001$ )<sup>[246]</sup>。阿司匹林治疗组与安慰剂组常见的治疗相关不良事件(发生率 $\geq 1.0\%$ )是消化不良(3.60%比3.14%)、鼻出血(1.85%比0.89%)、胃食管反流病(1.12%比0.96%)和上腹痛(1.08%比0.92%);药物相关性胃肠道出血少见,阿司匹林组的发生率高于安慰剂组(0.24%比0.03%),差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。

综合考虑阿司匹林对胃癌的预防效应和药物相关的不良反应,不推荐阿司匹林常规用于胃癌预防。但低剂量阿司匹林因其更好的安全性、更广泛的获益,在降低心血管疾病死亡风险的同时,也降低了多种肿瘤的发生风险<sup>[245]</sup>。因此,可以考虑推荐某些合并阿司匹林可能获益的基础疾病的患者使用低剂量阿司匹林预防胃癌。

**推荐意见 9-3:** 尽管环氧合酶-2 抑制剂可能降低胃癌或癌前病变的进展风险,但不推荐其用于胃癌或癌前病变的预防。

证据质量:低;推荐强度:条件推荐

近年来一些 meta 分析显示,使用环氧合酶-2 抑制剂患者罹患胃癌或癌前病变的风险较低,但相关问题的研究较少,且绝大多数研究证据质量不高<sup>[244,247]</sup>。2012 年,一项随机、双盲对照试验纳入 1 024 例患者接受 *H. pylori* 根除或安慰剂治疗,其中 919 例患者之后再接受塞来昔布或安慰剂治疗,结果显示, *H. pylori* 根除治疗组(59%比41%,  $OR = 2.19$ , 95% 置信区间 1.32 ~ 3.64)和塞来昔布治疗组患者(53%比41%,  $OR = 1.72$ , 95% 置信区间 1.07 ~ 2.76)的胃癌前病变改善率均高于安慰剂组,但并未观察到根除 *H. pylori* 后再使用塞来昔布对胃癌前病变的治疗优势<sup>[242]</sup>。2013 年,一项前瞻性、非随机对照研究发现,根除 *H. pylori* 后使用塞来昔布治疗 1 年的患者,其肠化改善率高于根除 *H. pylori* 后未使用塞来昔布治疗的患者(44.3%比14.3%)<sup>[240]</sup>。一篇 meta 分析共纳入 5 项关于环氧合酶-2 抑制剂与胃癌发生风险的研究(3 项病例对照研究,1 项队列研究,1 项随机对照试验),结果发现环氧合酶-2 抑制剂可降低胃癌发生风险( $RR = 0.45$ , 95% 置信区间 0.29 ~ 0.70);剂量-效应分析显示,环氧合酶-2 抑制剂的使用剂量为 200 mg/d 时可显著降低胃癌发生风险( $RR = 0.50$ , 95% 置信区间 0.30 ~ 0.84,  $P = 0.009$ )<sup>[244]</sup>。

环氧合酶-2 抑制剂可能引起心血管不良事件(高血压、心力衰竭等)、消化道不良事件(腹痛、消化不良、烧心等)、肾脏不良事件等<sup>[248-249]</sup>。一项评

估环氧合酶-2 抑制剂治疗骨关节炎的安全性数据显示,与安慰剂相比,骨关节炎患者使用环氧合酶-2 抑制剂后,与药物相关的不良反应发生风险增加( $RR = 1.26$ , 95% 置信区间 1.09 ~ 1.46)<sup>[248]</sup>。与安慰剂相比,环氧合酶-2 抑制剂上消化道并发症(消化不良、胃炎和烧心)的风险增加( $RR = 1.19$ , 95% 置信区间 1.03 ~ 1.38),尤其是腹痛风险增加 40% ( $RR = 1.40$ , 95% 置信区间 1.08 ~ 1.80),高血压总体风险增加 45% ( $RR = 1.45$ , 95% 置信区间 1.01 ~ 2.10)。然而,当从分析中剔除罗非昔布影响因素后,使用环氧合酶-2 抑制剂不再增加高血压发生风险( $RR = 1.21$ , 95% 置信区间 0.80 ~ 1.83)。与安慰剂相比,环氧合酶-2 抑制剂心力衰竭和水肿的总体风险增加近 70% ( $RR = 1.68$ , 95% 置信区间 1.22 ~ 2.31),剔除罗非昔布影响因素后,这一风险水平无明显变化( $RR = 1.67$ , 95% 置信区间 1.21 ~ 2.29)。

基于以上研究结果,并考虑到环氧合酶-2 抑制剂可能引起的不良反应,不推荐常规应用环氧合酶-2 抑制剂预防胃癌或胃癌前病变。

### 三、待解决的临床问题

1. 关于萎缩性胃炎实验室检查和癌变风险分析:①胃癌相关抗原 MG7 水平可能有助于慢性萎缩性胃炎癌变风险的分层。胃泌素-17 联合 PG(详见前述“推荐意见 8-3”)、*H. pylori* 抗体判断胃窦黏膜萎缩已有报道<sup>[250]</sup>。胃癌相关抗原 MG7 抗体在慢性萎缩性胃炎、胃黏膜肠化、异型增生和胃癌组织中表达逐渐升高,在血液中也检测到 MG7 抗体,未来有望作为提示慢性萎缩性胃炎癌变的血清学指标<sup>[251]</sup>。②胃饥饿素(ghrelin)作为一种生长激素释放肽,也与胃黏膜的萎缩有一定相关性。有研究发现根除 *H. pylori* 48 周后,血浆胃饥饿素水平与内镜下萎缩性胃炎的程度相关<sup>[252]</sup>。一项研究显示 *H. pylori* 感染相关的慢性炎症和胃黏膜萎缩改变可能影响胃饥饿素的合成,导致其循环水平降低<sup>[253]</sup>。另外一项研究证实,无论有无 *H. pylori* 感染,血浆中酰化的胃饥饿素水平随胃黏膜萎缩范围的扩大而下降<sup>[254]</sup>。有研究观察到抗胃壁细胞抗体阳性的 AIG 患者的血浆胃饥饿素水平低于抗胃壁细胞抗体阴性的 AIG 患者<sup>[255]</sup>。③粪便中链球菌丰度与萎缩性胃炎的程度和进展过程密切相关,是可能的有潜力的反映萎缩性胃炎进展程度的生物标志物。*H. pylori* 感染相关胃炎的研究发现,重度萎缩性胃炎患者粪便菌群中的链球菌显著富集<sup>[256]</sup>。国内一项研究发现粪便中咽峡炎链球菌和星座链球菌在非萎缩性胃炎、萎缩性胃炎,以及萎缩性胃炎伴有肠化、异型增

生、胃癌患者中的丰度依次递增,为慢性萎缩性胃炎的非血清学检测提供了思路<sup>[257]</sup>。此外,口腔菌群研究证实,消化链球菌、链球菌、细小单胞菌、普雷沃氏菌、罗氏菌、颗粒链球菌与胃黏膜萎缩和肠化的发生与持续存在密切相关<sup>[258]</sup>。

2. 是否所有萎缩性胃炎均应行活检,内镜下分期能否替代病理分期来预测胃癌风险:内镜下木村-竹本分型与 OLGIM 分期预测胃癌效能相似,某些情况下可采用内镜下分期代替病理分期。一项来自日本的多中心(10 个机构)、观察性、前瞻性研究对胃癌(115 例)和非胃癌患者(265 例)均进行了内镜下木村-竹本分型、OLGA 和 OLGIM 分期,并比较了不同分级系统与胃癌风险相关的强度<sup>[259]</sup>。研究结果显示,在单变量分析中,除闭合型-1 外,其余每种风险分层方法与胃癌风险均显著相关,其中闭合型-2、闭合型-3、开放型-1、开放型-2、开放型-3 对胃癌风险预测的 OR 值分别为 5.6(95% 置信区间 1.6 ~ 19.7,  $P=0.005$ )、4.7(95% 置信区间 1.3 ~ 16.8,  $P=0.016$ )、12.1(95% 置信区间 3.5 ~ 40.7,  $P<0.0001$ )、17.8(95% 置信区间 5.4 ~ 58.1,  $P<0.0001$ )、26.4(95% 置信区间 7.5 ~ 90.9,  $P<0.0001$ );OLGA I、II、III、IV 期对胃癌风险预测的 OR 值分别为 16.2(95% 置信区间 2.7 ~ 96.3,  $P<0.001$ )、15.4(95% 置信区间 2.54 ~ 92.1,  $P=0.001$ )、24.1(95% 置信区间 3.9 ~ 144.0,  $P<0.0001$ )、28.5(95% 置信区间 4.5 ~ 175.9,  $P<0.0001$ );OLGIM I、II、III、IV 期对胃癌风险预测的 OR 值分别为 3.9(95% 置信区间 1.9 ~ 8.1,  $P<0.0001$ )、6.7(95% 置信区间 3.2 ~ 13.9,  $P<0.0001$ )、13.8(95% 置信区间 5.9 ~ 32.3,  $P<0.0001$ )、12.4(95% 置信区间 5.3 ~ 28.9,  $P<0.0001$ )。多因素分析显示,OLGIM III 或 IV 期( $OR=2.8$ ,95% 置信区间 1.5 ~ 5.3,  $P=0.002$ )和木村-竹本分型开放型-1 ~ 开放型-3( $OR=2.5$ ,95% 置信区间 1.4 ~ 4.5,  $P=0.003$ )与胃癌风险显著相关,而 OLGA III 或 IV 期与胃癌风险无相关性( $OR=0.6$ ,95% 置信区间 0.3 ~ 1.1,  $P=0.091$ )。

因上述研究纳入病例数较少,且为观察性研究,其结果尚待更多验证。综合考虑,本指南推荐,在某些情况下,如患者存在活检禁忌证、内镜下无可见病灶、无胃癌家族史或无报警症状时,可采用内镜下木村-竹本分型代替 OLGA、OLGIM 分期。

#### 附录:慢性胃炎的病理诊断标准

##### 一、活检取材

活检取材标本数和部位由内镜医师根据需要决

定,一般为 2 ~ 5 块。如取 5 块,则胃窦 2 块组织取自距幽门 2 ~ 3 cm 处的小弯和大弯,胃体 2 块组织取自距胃角近侧 4 cm 处的小弯和距贲门 8 cm 处的胃体大弯中部,胃角取 1 块。

标本要足够大,取材深度须达到黏膜肌层,对可能或肯定存在的病灶要单独取标本。不同部位的标本须分开装瓶,并向病理科提供取材部位、内镜所见和简要病史。

##### 二、组织学分级标准

5 种组织学变化(*H. pylori*、慢性炎症反应、活动性、萎缩和肠化)分成无(0)、轻度(+)、中度(++ )和重度(+++)4 级。分级方法采用下述标准,与新悉尼系统的直观模拟评分法并用,病理检查需报告每块活检标本的组织学变化。

1. *H. pylori*:观察胃黏膜黏液层、表面上皮、小凹上皮和腺管上皮表面的 *H. pylori* 分布情况。无:特殊染色未见 *H. pylori*。轻度:偶见或小于标本全长的 1/3 有少数 *H. pylori*。中度:*H. pylori* 分布范围超过标本全长的 1/3 而未达 2/3 或连续性、薄而稀疏地存在于上皮表面。重度:*H. pylori* 成堆存在,基本分布于标本全长。肠化黏膜表面通常无 *H. pylori* 定植,宜在非肠化处寻找。

对炎症反应明显而苏木精-伊红染色未发现 *H. pylori* 者,要通过特殊染色仔细寻找,推荐用较简便的吉姆萨染色,也可按各病理室惯用的染色方法,有条件的单位可行免疫组织化学检测。

2. 活动性:慢性炎症反应背景上有中性粒细胞浸润。轻度:黏膜固有层有少数中性粒细胞浸润。中度:中性粒细胞较多存在于黏膜层,可见于表面上皮细胞、小凹上皮细胞或腺管上皮内。重度:中性粒细胞较密集,或除中度所见外还可见小凹脓肿。

3. 慢性炎症反应:根据黏膜层慢性炎症细胞的密集程度和浸润深度分级,以前者为主。正常:每个高倍镜视野下单个核细胞数  $<5$  个,如数量略超过正常而内镜下无明显异常,病理可诊断为基本正常。轻度:慢性炎症细胞较少并局限于黏膜浅层,分布范围  $<$  黏膜层的 1/3。中度:慢性炎症细胞较密集,分布范围  $<$  黏膜层的 2/3。重度:慢性炎症细胞密集,占据黏膜全层。计算密度程度时要避开淋巴滤泡及其周围的小淋巴细胞区。

4. 萎缩:萎缩指胃固有腺的减少,分为 2 种类型。①化生性萎缩:胃固有腺被肠化或假幽门腺化生的腺体替代。②非化生性萎缩:胃固有腺被纤维或纤维肌性组织替代,或炎症细胞浸润引起固有腺数量减少。

萎缩程度以固有腺减少各 1/3 来计算。轻度:固有腺体减少数 < 原有腺体的 1/3。中度:固有腺体减少数为原有腺体的 1/3 ~ 2/3。重度:固有腺体减少数 > 原有腺体的 2/3,仅残留少数腺体,甚至完全消失。局限于胃小凹区域的肠化不属于萎缩。黏膜层出现淋巴滤泡不属于萎缩,应观察其周围区域的腺体情况来决定。任何引起黏膜损伤的病理过程均可造成腺体数量减少,如溃疡边缘取材,不一定是萎缩性胃炎。

标本取材过浅未达黏膜肌层者,可以参考黏膜层腺体大小、密度和间质反应情况推断是否萎缩,同时加上评注取材过浅的注释,提醒临床仅供参考。

5. 肠化:肠化区占腺体和表面上皮总面积 < 1/3 为轻度,1/3 ~ 2/3 为中度, > 2/3 为重度。阿尔辛蓝-过碘酸希夫染色对不明显肠化的诊断很有帮助。用阿尔辛蓝-过碘酸希夫染色和高铁二胺-阿尔辛蓝染色区分肠化亚型预测胃癌发生风险的价值仍有争议。

6. 其他组织学特征:出现不需要分级的组织学变化时需注明。分为非特异性和特异性两类,前者包括淋巴滤泡、小凹上皮增生、腺腺化生和假幽门腺化生等;后者包括肉芽肿、集簇性嗜酸性粒细胞浸润、明显上皮内淋巴细胞浸润和特异性病原体等。假幽门腺化生是泌酸腺萎缩的相关表现,诊断时要核实取材部位,若胃角部活检见黏液分泌腺则不能诊断为假幽门腺化生,只有出现肠化才是诊断萎缩的标志。

有异型增生(上皮内瘤变)时要注明,分为低级别和高级别异型增生(或 LGIN 和 HGIN)。

### 三、慢性胃炎的分类和病理诊断

慢性胃炎分为慢性非萎缩性胃炎和慢性萎缩性胃炎两类,按照病变部位分为胃窦为主胃炎、胃体为主胃炎和全胃炎。有少部分是特殊类型胃炎,如化学性胃炎、淋巴细胞性胃炎、肉芽肿性胃炎、嗜酸性粒细胞性胃炎、胶原性胃炎、放射性胃炎、感染性(细菌、病毒、霉菌和寄生虫)胃炎和巨大肥厚性胃炎。

诊断应包括部位分布特征和组织学变化程度,有病因可循的要报告病因。胃窦和胃体炎症程度相差 2 级或以上时,加上“为主”修饰词,如“慢性(活动性)胃炎,胃窦为主”。

萎缩性胃炎的诊断标准:当慢性胃炎的病理活检显示固有层腺体萎缩即可诊断萎缩性胃炎,不必考虑活检标本的萎缩块数和程度。临床医师可根据病理结果并结合内镜所见,做出萎缩范围和程度的最终判断。

利益冲突 专家组所有成员声明不存在利益冲突

执笔撰写者(按撰写内容排序):房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),杜奕奇[海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)消化内科],刘文忠(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),肖英莲(中山大学附属第一医院消化内科),陈卫昌(苏州大学附属第一医院消化内科),任建林(厦门大学附属中山医院消化内科),李延青(山东大学齐鲁医院消化内科),李鹏(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科),刘苓(四川大学华西医院消化内科),陈晓宇(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科病理室),金珠(北京大学第三医院消化内科病理室),李景南(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),陈紫暄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),吕农华(南昌大学第一附属医院消化内科),吕宾(浙江中医药大学附属第一医院消化内科),时永全(空军军医大学第一附属医院消化内科)

参与讨论和定稿者(按姓氏汉语拼音排序):白飞虎(海南医学院第二附属医院消化内科),白文元(河北医科大学第二医院消化内科),陈东风(陆军特色医学中心(重庆大坪医院)消化内科),陈红梅(西藏大学医学院),陈旻湖(中山大学附属第一医院消化内科),陈平(内蒙古医科大学第一附属医院消化内科),陈其奎(中山大学孙逸仙纪念医院消化内科),陈卫昌(苏州大学附属第一医院消化内科),陈晓宇(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科病理室),陈焯(南方医科大学深圳医院消化内科),陈紫暄(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),陈正义(海口市人民医院消化内科),崔云(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科病理室),丁士刚(北京大学第三医院消化内科),董卫国(武汉大学人民医院消化内科),杜奕奇[海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)消化内科],范建高(上海交通大学医学院附属新华医院消化内科),房殿春[陆军军医大学第一附属医院(重庆西南医院)消化内科],房静远(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),高峰(新疆维吾尔自治区人民医院消化内科),高琴琰(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),郝俊豪(上海芯超生物科技有限公司),郭晓钟(解放军北部战区总医院消化内科),韩英(解放军总医院第七医学中心消化内科),郝建宇(首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科),侯晓华(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),姜海行(广西医科大学第一附属医院消化内科),金珠(北京大学第三医院消化内科病理室),蓝宇(北京积水潭医院消化内科),李景南(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),李良平(四川省医学科学院四川省人民医院消化内科),李鹏(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科),李锐(苏州大学附属第一医院消化内科),李岩(中国医科大学附属盛京医院消化内科),李延青(山东大学齐鲁医院消化内科),林志辉(福建省立医院消化内科),蔺蓉(华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科),刘杰(复旦大学附属华山医院消化内科),刘苓(四川大学华西医院消化内科),刘思德(南方医科大学南方医院消化内科),刘文忠(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科),刘玉兰(北京大学人民医院消化内科),刘占举(同济大学附属第十人民医院消化内科),陆伦根(上海交通大学附属第一人民医院消化内科),陆伟(天津医科大学肿瘤医院消化内科),吕宾(浙江中医药大学附属第一医院消化内科),吕农华(南昌大学第一附属医院消化内科),孟祥军(上海交通大学医学院附属第九人民医院消化内科),缪应雷(昆明医科大学第一附属医院消化内科),聂玉强(广州市第一人民医院消化内科),钱家鸣(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院消化内科),任建林(厦门大学附属中山医院消化内科),沈锡中(复旦大学附属中山医院消化内科),盛剑秋(解放军总医院第七医学中心消化内科),时永全(空军军医大学第

一附属医院消化内科), 孙刚(解放军总医院第一医学中心消化内科), 唐承薇(四川大学华西医院消化内科), 田德安(华中科技大学同济医学院附属同济医院消化内科), 田宇彬(青岛大学附属医院消化内科), 庾必光(遵义医科大学附属医院消化内科), 万荣(上海交通大学附属第一人民医院消化内科), 汪芳裕(解放军东部战区总医院消化内科), 王邦茂(天津医科大学总医院消化内科), 王斌[陆军特色医学中心(重庆大坪医院)消化内科], 王承党(福建医科大学附属第一医院消化内科), 王吉耀(复旦大学附属中山医院消化内科), 王江滨(吉林大学中日联谊医院消化内科), 王俊平(山西省人民医院消化内科), 王良静(浙江大学医学院附属第二医院消化内科), 王蔚虹(北京大学第一医院消化内科), 王晓艳(中南大学湘雅三医院消化内科), 王小众(福建医科大学附属协和医院消化内科), 王学红(青海大学附属医院消化内科), 吴开春(空军军医大学第一附属医院消化内科), 吴小平(中南大学湘雅二医院消化内科), 肖英莲(中山大学附属第一医院消化内科), 谢渭芬[海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)消化内科], 许洪伟(山东省立医院消化内科), 许乐(北京医院消化内科), 杨长青(同济大学附属同济医院消化内科), 杨仕明(陆军军医大学第二附属医院消化内科), 杨幼林(哈尔滨医科大学附属第一医院消化内科), 杨云生(解放军总医院第一医学中心消化内科), 游苏宁(中华医学会), 袁耀宗(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科), 曾维政(解放军西部战区总医院消化内科), 张炳勇(河南省人民医院消化内科), 张国新(南京医科大学第一附属医院消化内科), 张军(西安交通大学医学院第二附属医院消化内科), 张开光(安徽省立医院消化内科), 张澍田(首都医科大学附属北京友谊医院消化内科), 张晓岚(河北医科大学第二医院消化内科), 张志广(天津医科大学第二医院消化内科), 郑鹏远(郑州大学第五附属医院消化内科), 郑勇(石河子大学医学院第一附属医院消化内科), 周丽雅(北京大学第三医院消化内科), 周群(《中华消化杂志》编辑部), 周永健(广州市第一人民医院消化内科), 周永宁(兰州大学第一医院消化内科), 祝荫(南昌大学第一附属医院消化内科), 邹多武(上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科), 邹晓平(南京大学医学院附属鼓楼医院消化内科), 左秀丽(山东大学齐鲁医院消化内科)

学术秘书: 高琴琰、熊华、陈慧敏、邹天慧、周澄蓓(上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科)

## 参考文献

- [1] Sipponen P, Price AB. The Sydney system for classification of gastritis 20 years ago[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26 Suppl 1: S31-34. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06536.x.
- [2] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(11): 721-738. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.11.001.
- [3] Pimentel-Nunes P, Libanio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019[J]. Endoscopy, 2019, 51(4): 365-388. DOI: 10.1055/a-0859-1883.
- [4] Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus[J]. Gut, 2020, 69(12): 2093-2112. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322368.
- [5] Gupta S, Li D, El Serag HB, et al. AGA clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia[J]. Gastroenterology, 2020, 158(3): 693-702. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.003.
- [6] Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, et al. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review[J]. Gastroenterology, 2021, 161(4): 1325-1332.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
- [7] Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, et al. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease[M]. 11th ed. Amsterdam: Elsevier, 2021: 781.
- [8] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根治治疗部分)[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(5): 289-303. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220206-00057.
- [9] Qaseem A, Kansagara D, Lin JS, et al. The development of clinical guidelines and guidance statements by the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: update of methods[J]. Ann Intern Med, 2019, 170(12): 863-870. DOI: 10.7326/M18-3290.
- [10] Jiang JX, Liu Q, Mao XY, et al. Downward trend in the prevalence of *Helicobacter pylori* infections and corresponding frequent upper gastrointestinal diseases profile changes in Southeastern China between 2003 and 2012[J/OL]. Springerplus, 2016, 5(1): 1601(2016-09-19)[2023-01-16]. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3185-2>.
- [11] 金珠, 林三仁, 沈祖尧, 等. 幽门螺杆菌与胃炎活动性关系的病理观察[J]. 北京医科大学学报, 2000, 32(1): 50-52. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2000.01.014.
- [12] Li M, Sun Y, Yang J, et al. Time trends and other sources of variation in *Helicobacter pylori* infection in the mainland of China: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Helicobacter, 2020, 25(5): e12729(2020-07-19)[2023-01-16]. <https://doi.org/10.1111/hel.12729>.
- [13] Zhou XZ, Lyu NH, Zhu HY, et al. Large-scale, national, family-based epidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in China: the time to change practice for related-disease prevention[J]. Gut, 2023; gutjnl-2022-328965. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-328965. [Online published ahead of print].
- [14] Du Y, Bai Y, Xie P, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey[J/OL]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 21(2014-02-07)[2023-01-16]. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-21>.
- [15] 潘多, 孙思予, 刘香, 等. 慢性萎缩性胃炎的胃镜与病理诊断的对比分析[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(6): 899-902. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.06.020.
- [16] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- [17] Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma[J]. Gut, 2019, 68(9):

- 1545-1575. DOI:10.1136/gutjnl-2018-318126.
- [18] Genta RM, Turner KO, Sonnenberg A. Demographic and socioeconomic influences on *Helicobacter pylori* gastritis and its pre-neoplastic lesions amongst US residents [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017,46(3):322-330. DOI:10.1111/apt.14162.
- [19] Ding SZ, Du YQ, Lu H, et al. Chinese consensus report on family-based *Helicobacter pylori* infection control and management (2021 edition) [J]. *Gut*, 2022,71(2):238-253. DOI:10.1136/gutjnl-2021-325630.
- [20] Wang X, Shu X, Li Q, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Wuwei, a high-risk area for gastric cancer in Northwest China: an all-ages population-based cross-sectional study [J/OL]. *Helicobacter*, 2021, 26(4): e12810 (2021-04-27) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.1111/hel.12810>.
- [21] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国胃黏膜癌前状态和癌前病变的处理策略专家共识 (2020 年)[J]. *中华消化杂志*, 2020,40(11):731-741. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200915-00554.
- [22] Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons[J]. *N Engl J Med*, 1989,321(23):1562-1566. DOI:10.1056/NEJM198912073212302.
- [23] Malfertheiner P, Link A, Selgrad M. *Helicobacter pylori*: perspectives and time trends[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014,11(10):628-638. DOI:10.1038/nrgastro.2014.99.
- [24] Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(15):1175-1186. DOI:10.1056/NEJMra020542.
- [25] Mihály E, Micsik T, Juhász M, et al. Gastritis and gastropathy [J]. *Orv Hetil*, 2014,155(2):43-61. DOI:10.1556/OH.2014.29807.
- [26] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994[J]. *Am J Surg Pathol*, 1996, 20(10):1161-1181. DOI:10.1097/0000478-199610000-00001.
- [27] Lenti MV, Rugge M, Lahner E, et al. Autoimmune gastritis [J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020,6(1):56 (2020-07-09) [2023-01-16]. <http://doi.org/10.1038/s41572-020-0198-5>.
- [28] Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis—an update [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28(6):1031-1042. DOI:10.1016/j.bpg.2014.10.005.
- [29] Xiao SD, Jiang SJ, Shi Y, et al. Pernicious anemia and type A atrophic gastritis in the Chinese[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1990, 103(3):192-196.
- [30] Chan JCW, Liu HSY, Kho BCS, et al. Pernicious anemia in Chinese: a study of 181 patients in a Hong Kong hospital[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2006,85(3):129-138. DOI:10.1097/01.md.0000224710.47263.70.
- [31] Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002,16(7):1249-1259. DOI:10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x.
- [32] Yee EU, Kuo E, Goldsmith JD. Pathologic features of infectious gastritis[J]. *Adv Anat Pathol*, 2018,25(4):238-253. DOI:10.1097/PAP.000000000000187.
- [33] Yoo Y, Lee Y, Lee YM, et al. Co-infection with cytomegalovirus and *Helicobacter pylori* in a child with Ménétrier's disease[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2013,16(2):123-126. DOI:10.5223/pghn.2013.16.2.123.
- [34] 陈妍洁, 张小垒, 罗荣奎, 等. 嗜酸性细胞性胃肠炎三例[J]. *上海医学*, 2020,43(1):54-57. DOI:10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2020.01.013.
- [35] Hayat M, Arora DS, Dixon MF, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of lymphocytic gastritis [J]. *Gut*, 1999, 45(4):495-498. DOI:10.1136/gut.45.4.495.
- [36] Diamanti A, Maino C, Niveloni S, et al. Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(5):1313-1319. DOI:10.1111/j.1572-0241.1999.01082.x.
- [37] McKay MJ, Foster R. Pathobiology, irradiation dosimetric parameters and therapy of radiation-induced gastric damage: a narrative review[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021,12(6):3115-3122. DOI:10.21037/jgo-21-361.
- [38] Kröner PT, Tolaymat OA, Bowman AW, et al. Gastrointestinal manifestations of rheumatological diseases [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019,114(9):1441-1454. DOI:10.14309/ajg.000000000000260.
- [39] Chin YH, Ng CH, Lin SY, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence, risk factors and outcomes of upper gastrointestinal tract Crohn's disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(12):1548-1558. DOI:10.1016/j.dld.2021.07.037.
- [40] Uehara T, Hamano H, Kawa S, et al. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis[J]. *Am J Surg Pathol*, 2010, 34(9):1241-1249. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181ec07ee.
- [41] De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(2):363-371. DOI:10.1210/jc.2007-2134.
- [42] Lam-Tse WK, Batstra MR, Koeleman BP, et al. The association between autoimmune thyroiditis, autoimmune gastritis and type 1 diabetes[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2003,1(1):22-37.
- [43] Lazebnik LB, Khomeriki SG, Zhukov AG, et al. Cellular renewal of the gastric mucosa in patients with chronic gastritis and portal hypertension[J]. *Eksp Klin Gastroenterol*, 2009,3:30-35.
- [44] Juhlin L. Recurrent urticaria; clinical investigation of 330 patients [J]. *Br J Dermatol*, 1981,104(4):369-381. DOI:10.1111/j.1365-2133.1981.tb15306.x.
- [45] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 慢性胃炎患者消化不良症状、胃动力功能及有关因素的多中心调研[J]. *中华消化杂志*, 2006,26(9):602-605.
- [46] Kinoshita Y, Chiba T. Characteristics of Japanese patients with chronic gastritis and comparison with functional dyspepsia defined

- by ROME III criteria; based on the large-scale survey, FUTURE study[J]. Intern Med, 2011, 50 ( 20 ): 2269-2276. DOI: 10. 2169/internalmedicine. 50. 5678.
- [47] Carabotti M, Lahner E, Porowska B, et al. Are clinical features able to predict *Helicobacter pylori* gastritis patterns? Evidence from tertiary centers[J]. Intern Emerg Med, 2014, 9 ( 8 ): 841-845. DOI: 10. 1007/s11739-014-1055-x.
- [48] Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, et al. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample[J]. Endoscopy, 2003, 35 ( 11 ): 946-950. DOI: 10. 1055/s-2003-43479.
- [49] 中华医学会老年医学分会, 中华老年医学杂志编辑委员会. 老年人慢性胃炎中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37 ( 5 ): 485-491. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2018. 05. 001.
- [50] Lake A, Rao SSC, Larion S, et al. Bile reflux gastropathy and functional dyspepsia [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2021, 27(3):400-407. DOI:10. 5056/jnm20102.
- [51] Rello J, Parisella FR, Perez A. Alternatives to antibiotics in an era of difficult-to-treat resistance: new insights [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2019, 12 ( 7 ): 635-642. DOI: 10. 1080/17512433. 2019. 1619454.
- [52] 陈玉龙. 慢性胃炎与功能性消化不良诊治的心身医学观[J]. 中华消化杂志, 2015, 35 ( 9 ): 577-579. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2015. 09. 001.
- [53] 杨其法, 王海英, 沈红燕, 等. 杭州市余杭区居民慢性胃炎危险因素病例-对照研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2006, 14 ( 1 ): 27-29. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-6194. 2006. 01. 009.
- [54] Goodwin RD, Cowles RA, Galea S, et al. Gastritis and mental disorders[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47 ( 1 ): 128-132. DOI: 10. 1016/j. jpsychires. 2012. 09. 016.
- [55] Ddine LC, Ddine CC, Rodrigues CC, et al. Factors associated with chronic gastritis in patients with presence and absence of *Helicobacter pylori*[J]. Arq Bras Cir Dig, 2012, 25 ( 2 ): 96-100. DOI: 10. 1590/s0102-67202012000200007.
- [56] 刘洁, 韩川, 张剑, 等. 慢性胃炎患者 300 例的精神心理特征分析[J]. 中华消化杂志, 2020, 40 ( 3 ): 186-191. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1432. 2020. 03. 010.
- [57] Kalkan Ç, Soykan I. Differences between older and young patients with autoimmune gastritis[J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17 ( 7 ): 1090-1095. DOI: 10. 1111/ggi. 12832.
- [58] Lenti MV, Lahner E, Bergamaschi G, et al. Cell blood count alterations and patterns of anaemia in autoimmune atrophic gastritis at diagnosis: a multicentre study [J/OL]. J Clin Med, 2019, 8 ( 11 ): 1992 ( 2019-11-15 ) [ 2023-01-16 ]. https://doi. org/10. 3390/jcm8111992.
- [59] Yang GT, Zhao HY, Kong Y, et al. Correlation between serum vitamin B<sub>12</sub> level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 ( 12 ): 1343-1352. DOI: 10. 3748/wjg. v24. i12. 1343.
- [60] Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15 ( 7 ): 644-648. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2016. 02. 017.
- [61] Massironi S, Zilli A, Elvevi A, et al. The changing face of chronic autoimmune atrophic gastritis: an updated comprehensive perspective[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18 ( 3 ): 215-222. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2018. 08. 011.
- [62] Genta RM, Singhal A, Turner KO, et al. Lymphocytic gastritis and its relationships with other gastrointestinal disorders [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54 ( 9 ): 1170-1178. DOI: 10. 1111/apt. 16621.
- [63] Viscido A, Latella G. Lymphocytic gastritis and celiac disease [J]. Pol J Pathol, 2021, 72 ( 1 ): 87-88. DOI: 10. 5114/pjp. 2021. 106447.
- [64] Liang Y, Cui S, Polydorides AD. Clinicopathological characteristics and aetiological factors of granulomatous gastritis [J]. Histopathology, 2021, 79 ( 6 ): 1040-1050. DOI: 10. 1111/his. 14462.
- [65] Goel R, Deere H, Kariyawasam V. Granulomatous gastritis causing partial gastric outflow obstruction [J/OL]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11 ( 11 ): A22 ( 2013-11-01 ) [ 2023-01-16 ]. http://doi. org/10. 1016/j. cgh. 2013. 02. 002.
- [66] Patel RV, Hirano I, Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: etiology and therapy [J]. Annu Rev Med, 2021, 72: 183-197. DOI: 10. 1146/annurev-med-052819-023848.
- [67] Rich A, Toro TZ, Tanksley J, et al. Distinguishing Ménétrier's disease from its mimics [J]. Gut, 2010, 59 ( 12 ): 1617-1624. DOI: 10. 1136/gut. 2010. 220061.
- [68] Tytgat GN. The Sydney system; endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 1991, 6 ( 3 ): 223-234. DOI: 10. 1111/j. 1440-1746. 1991. tb01469. x.
- [69] Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy [J]. Dig Dis Sci, 2010, 55 ( 5 ): 1364-1375. DOI: 10. 1007/s10620-009-0891-4.
- [70] Laine L, Weinstein WM. Subepithelial hemorrhages and erosions of human stomach [J]. Dig Dis Sci, 1988, 33 ( 4 ): 490-503. DOI: 10. 1007/BF01536037.
- [71] Zou TH, Zheng RH, Gao QY, et al. Factors affecting occurrence of gastric varioliform lesions: a case-control study [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 ( 22 ): 5228-5236. DOI: 10. 3748/wjg. v22. i22. 5228.
- [72] 梁秀兰, 贾安平, 杨健. 内镜窄带成像技术对疣状胃炎胃小凹分类及其临床病理价值探讨 [J]. 中华消化内镜杂志, 2011, 28 ( 4 ): 222-223. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-5232. 2011. 04. 018.
- [73] Pimentel-Nunes P, Libanio D, Lage J, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions [J]. Endoscopy, 2016, 48 ( 8 ): 723-730. DOI: 10. 1055/s-0042-108435.
- [74] Garcés-Durán R, García-Rodríguez A, Córdova H, et al. Association between a regular arrangement of collecting venules and absence of *Helicobacter pylori* infection in a European

- population [J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 90 (3): 461-466. DOI:10.1016/j.gie.2019.05.027.
- [75] Kimura K, Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis [J]. *Endoscopy*, 1969, 1(3): 87-97. DOI:10.1055/s-0028-1098086.
- [76] Xiao S, Fan Y, Yin Z, et al. Endoscopic grading of gastric atrophy on risk assessment of gastric neoplasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(1): 55-63. DOI:10.1111/jgh.15177.
- [77] Kaji K, Hashiba A, Uotani C, et al. Grading of atrophic gastritis is useful for risk stratification in endoscopic screening for gastric cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 71-79. DOI:10.1038/s41395-018-0259-5.
- [78] Uedo N, Ishihara R, Iishi H, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy [J]. *Endoscopy*, 2006, 38(8): 819-824. DOI: 10.1055/s-2006-944632.
- [79] Li Z, Zuo XL, Yu T, et al. Confocal laser endomicroscopy for *in vivo* detection of gastric intestinal metaplasia: a randomized controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2014, 46(4): 282-290. DOI: 10.1055/s-0033-1359215.
- [80] Zuo XL, Li Z, Li CQ, et al. Probe-based endomicroscopy for *in vivo* detection of gastric intestinal metaplasia and neoplasia: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Endoscopy*, 2017, 49(11): 1033-1042. DOI:10.1055/s-0043-115382.
- [81] Almazar AE, Penfield JD, Saito YA, et al. Survival times of patients with Menetrier's disease and risk of gastric cancer [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(4): 707-712. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.017.
- [82] AbdullGaffar B, Keloth T. Lymphocytic gastritis overshadowed by gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. *Int J Surg Pathol*, 2019, 27(7): 763-764. DOI:10.1177/1066896919830498.
- [83] Sun L, Si J, Chen S, et al. The establishment and clinical appliance of technique of mucosa marking targeting biopsy [J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(89): 59-62.
- [84] Nehme F, Rowe K, Palko W, et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach [J]. *Clin J Gastroenterol*, 2020, 13(3): 299-307. DOI: 10.1007/s12328-019-01074-7.
- [85] Ye W, Nyérén O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia [J]. *Gut*, 2003, 52(7): 938-941. DOI: 10.1136/gut.52.7.938.
- [86] Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Autoimmune gastritis: histology phenotype and OLGA staging [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(12): 1460-1466. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05101.x.
- [87] Lahner E, Esposito G, Pillozzi E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(7): 856-865. DOI:10.3109/00365521.2015.1010570.
- [88] Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study [J]. *Cancer*, 1993, 71(3): 745-750. DOI:10.1002/1097-0142(19930201)71:3<745::aid-cnrc2820710316>3.0.co;2-1.
- [89] Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(13): 2282-2289, e1-e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.040.
- [90] Lahner E, Capasso M, Carabotti M, et al. Incidence of cancer (other than gastric cancer) in pernicious anaemia: a systematic review with meta-analysis [J]. *Dig Liver Dis*, 2018, 50(8): 780-786. DOI: 10.1016/j.dld.2018.05.012.
- [91] Deprez PH, Moons LMG, O' Toole D, et al. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline [J]. *Endoscopy*, 2022, 54(4): 412-429. DOI:10.1055/a-1751-5742.
- [92] Shichijo S, Nomura S, Aoyama K, et al. Application of convolutional neural networks in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection based on endoscopic images [J]. *EbioMedicine*, 2017, 25: 106-111. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.10.014.
- [93] Nakashima H, Kawahira H, Kawachi H, et al. Artificial intelligence diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using blue laser imaging-bright and linked color imaging: a single-center prospective study [J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31(4): 462-468. DOI:10.20524/aog.2018.0269.
- [94] Nakashima H, Kawahira H, Kawachi H, et al. Endoscopic three-categorical diagnosis of *Helicobacter pylori* infection using linked color imaging and deep learning: a single-center prospective study (with video) [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(6): 1033-1040. DOI:10.1007/s10120-020-01077-1.
- [95] Zheng W, Zhang X, Kim JJ, et al. High accuracy of convolutional neural network for evaluation of *Helicobacter pylori* infection based on endoscopic images: preliminary experience [J/OL]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(12): e00109(2019-12-11) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000109>.
- [96] Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Artificial intelligence for the prediction of *Helicobacter pylori* infection in endoscopic images: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy [J/OL]. *J Med Internet Res*, 2020, 22(9): e21983(2020-06-30) [2023-01-16]. <https://preprints.jmir.org/preprint/21983>.
- [97] Guimarães P, Keller A, Fehlmann T, et al. Deep-learning based detection of gastric precancerous conditions [J]. *Gut*, 2020, 69(1): 4-6. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319347.
- [98] Zhang Y, Li F, Yuan F, et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence [J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(5): 566-572. DOI:10.1016/j.dld.2019.12.146.
- [99] Lin N, Yu T, Zheng W, et al. Simultaneous recognition of atrophic gastritis and intestinal metaplasia on white light endoscopic images based on convolutional neural networks: a multicenter study [J/OL]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(8): e00385(2021-08-31) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000385>.
- [100] 金珠, 张贺军, 崔荣丽, 等. 非幽门螺杆菌感染患者上腹部不

- 适的可能机制[J]. 中华消化杂志, 2010, 30(8):535-538. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2010.08.008.
- [101] El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, et al. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history[J]. J Clin Pathol, 2001, 54(9):679-683. DOI:10.1136/jcp.54.9.679.
- [102] Ectors N, Dixon MF. The prognostic value of sulphomucin positive intestinal metaplasia in the development of gastric cancer[J]. Histopathology, 1986, 10(12):1271-1277. DOI:10.1111/j.1365-2559.1986.tb02570.x.
- [103] Lauwers GY. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma[J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 36(5 Suppl):S37-43, S61-62. DOI:10.1097/00004836-200305001-00007.
- [104] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. Histopathology, 2020, 76(2):182-188. DOI:10.1111/his.13975.
- [105] Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(2):167-176. DOI:10.1097/00000478-200002000-00001.
- [106] Fukayama M, Rugge M, Washington MK. Tumours of the stomach [M]// WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours of the digestive system. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer Publications, 2019: 59-104.
- [107] 王辰, 王建安. 全国高等学校教材:内科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:475.
- [108] 葛均波, 徐永健, 王辰. 全国高等学校教材:内科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018:364.
- [109] Yung E, Li X, Chandrasoma P. Intestinal metaplasia of the “Cardia”: accurate differentiation of gastric or esophageal origin with an expanded biopsy protocol[J]. Am J Surg Pathol, 2021, 45(7):945-950. DOI:10.1097/PAS.0000000000001665.
- [110] Patil DT, Bennett AE, Mahajan D, et al. Distinguishing Barrett gastric foveolar dysplasia from reactive cardiac mucosa in gastroesophageal reflux disease[J]. Hum Pathol, 2013, 44(6):1146-1153. DOI:10.1016/j.humpath.2012.10.004.
- [111] Bettington M, Brown I. Autoimmune gastritis: novel clues to histological diagnosis[J]. Pathology, 2013, 45(2):145-149. DOI:10.1097/PAT.0b013e32835cc22c.
- [112] Rindi G, Inzani F, Solcia E. Pathology of gastrointestinal disorders[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010, 39(4):713-727. DOI:10.1016/j.ecl.2010.08.009.
- [113] Zhang H, Jin Z, Cui R, et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis in Chinese: a study of 320 patients at a large tertiary medical center[J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52(2):150-156. DOI:10.1080/00365521.2016.1236397.
- [114] Park JY, Cornish TC, Lam-Himlin D, et al. Gastric lesions in patients with autoimmune metaplastic atrophic gastritis (AMAG) in a tertiary care setting[J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34(11):1591-1598. DOI:10.1097/PAS.0b013e3181f623af.
- [115] 古田隆久, 山出美穗子, 鱼谷贵洋, 等. 自己免疫性胃炎と *H. pylori* 感染とその除菌との関連[J]. 胃と腸, 2019, 54(7):1036-1041. DOI:10.11477/mf.1403201786.
- [116] Huh WJ, Coffey RJ, Washington MK. Ménétrier’s disease: is mimickers and pathogenesis[J]. J Pathol Transl Med, 2016, 50(1):10-16. DOI:10.4132/jptm.2015.09.15.
- [117] Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content[J]. Mod Pathol, 2011, 24(4):556-563. DOI:10.1038/modpathol.2010.221.
- [118] Haot J, Hamichi L, Wallez L, et al. Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study[J]. Gut, 1988, 29(9):1258-1264. DOI:10.1136/gut.29.9.1258.
- [119] Patel N, Woodcock H, Patel K, et al. Gastric actinomycosis: an rare endoscopic diagnosis[J]. Endoscopy, 2010, 42 Suppl 2: E218-E219. DOI:10.1055/s-0030-1255721.
- [120] Chao CJ, Shin JS, Hsu WC, et al. Endoscopic features of radiation gastritis after irradiation of hepatocellular carcinoma[J]. Endoscopy, 2013, 45 Suppl 2 UCTN: E280-E281. DOI:10.1055/s-0033-1344421.
- [121] El-Zimaity H, Choi WT, Lauwers GY, et al. The differential diagnosis of *Helicobacter pylori* negative gastritis[J]. Virchows Arch, 2018, 473(5):533-550. DOI:10.1007/s00428-018-2454-6.
- [122] 刘文忠, 谢勇, 陆红, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. 中华消化杂志, 2017, 37(6):364-378. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002.
- [123] Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current options and developments[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(40):11221-11235. DOI:10.3748/wjg.v21.i40.11221.
- [124] Magris R, De Re V, Maiero S, et al. Low pepsinogen I/II ratio and high gastrin-17 levels typify chronic atrophic autoimmune gastritis patients with gastric neuroendocrine tumors[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2020, 11(9):e00238(2020-09-01)[2023-01-16]. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000238>.
- [125] Ebert A, König J, Frommer L, et al. Chromogranin serves as novel biomarker of endocrine and gastric autoimmunity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(8):2606-2615. DOI:10.1210/clinem/dgaa288.
- [126] Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(6):657-667. DOI:10.3109/00365521.2015.1019918.
- [127] Raderer M, Oberhuber G, Templ E, et al. Successful symptomatic management of a patient with Ménétrier’s disease with long-term antibiotic treatment[J]. Digestion, 1999, 60(4):358-362. DOI:10.1159/000007683.
- [128] Davis GE, O’Rourke MC, Metz JR, et al. Hypertrophic gastropathy symptoms responsive to prednisone. A case report and a review of the literature[J]. J Clin Gastroenterol, 1991, 13(4):436-441. DOI:10.1097/00004836-199108000-00014.
- [129] Wijngaards G, Jespersen J. Fibrinolytic activity of the gastric mucosa in Ménétrier’s disease[J]. Eur J Clin Invest, 1983, 13(4):347-350. DOI:10.1111/j.1365-2362.1983.tb00111.x.
- [130] Nunes G, Barosa R, Patita M, et al. Ménétrier’s disease: a case

- of successful treatment using long-acting octreotide [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2019,82(3):429-432.
- [131] Zhang L, Duan L, Ding S, et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical manifestations and morphological characteristics, a retrospective study of 42 patients [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46 (9): 1074-1080. DOI: 10. 3109/00365521. 2011. 579998.
- [132] Feinle-Bisset C, Azpiroz F. Dietary and lifestyle factors in functional dyspepsia[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(3):150-157. DOI:10. 1038/nrgastro.2012. 246.
- [133] Duncanson K, Burns G, Pryor J, et al. Mechanisms of food-induced symptom induction and dietary management in functional dyspepsia[J/OL]. *Nutrients*, 2021, 13 (4): 1109 (2021-03-28) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.3390/nu13041109>.
- [134] Chen H, Li X, Ge Z, et al. Rabeprazole combined with hydrocortisone is effective for patients with bile reflux gastritis after cholecystectomy[J]. *Can J Gastroenterol*, 2010, 24 (3): 197-201. DOI:10.1155/2010/846353.
- [135] Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, et al. Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus rabeprazole or no treatment [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15 (9): 975-979. DOI: 10. 1097/00042737-200309000-00006.
- [136] Stefanisky AB, Tint GS, Speck J, et al. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis [J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(5):1000-1004. DOI:10.1016/0016-5085(85)90200-8.
- [137] Gong Y, Huang X, Chen M, et al. Teprenone improves gastric mucosal injury and dyspeptic symptoms in long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug users[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(8):1344-1350. DOI:10.1111/jgh.14614.
- [138] Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants [J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(3):507-515. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.01062.x.
- [139] Sugano K, Choi MG, Lin JT, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users; the LAVENDER study[J]. *Gut*, 2014, 63(7):1061-1068. DOI:10.1136/gutjnl-2013-304722.
- [140] Washio E, Esaki M, Maehata Y, et al. Proton pump inhibitors increase incidence of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small bowel injury: a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(6):809-815. e1. DOI:10.1016/j.cgh.2015.10.022.
- [141] Zhang S, Qing Q, Bai Y, et al. Rebamipide helps defend against nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced gastroenteropathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(7): 1991-2000. DOI:10.1007/s10620-013-2606-0.
- [142] Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(3):433-464. DOI:10.1016/j.gtc.2010.08.010.
- [143] Hunt RH, Scarpignato C. Potent acid suppression with PPIs and P-CABs: what's new? [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2018, 16(4):570-590. DOI:10.1007/s11938-018-0206-y.
- [144] Kawai T, Oda K, Funao N, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study [J]. *Gut*, 2018, 67(6):1033-1041. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314852.
- [145] Mizokami Y, Oda K, Funao N, et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study[J]. *Gut*, 2018, 67(6):1042-1051. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314010.
- [146] Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, et al. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11 (11): CD011194 (2017-11-21) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011194.pub3>.
- [147] Du YQ, Su T, Hao JY, et al. Gastro-protecting effect of gefarnate on chronic erosive gastritis with dyspeptic symptoms [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(16):2878-2884.
- [148] Sakamoto C, Ogoshi K, Saigenji K, et al. Comparison of the effectiveness of geranylgeranylacetone with cimetidine in gastritis patients with dyspeptic symptoms and gastric lesions: a randomized, double-blind trial in Japan [J]. *Digestion*, 2007, 75(4):215-224. DOI:10.1159/000110654.
- [149] Talley NJ, Riff DS, Schwartz H, et al. Double-blind placebo-controlled multicentre studies of rebamipide, a gastroprotective drug, in the treatment of functional dyspepsia with or without *Helicobacter pylori* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15(10):1603-1611. DOI:10.1046/j.1365-2036.2001.01074.x.
- [150] Du Y, Li Z, Zhan X, et al. Anti-inflammatory effects of rebamipide according to *Helicobacter pylori* status in patients with chronic erosive gastritis: a randomized sucralfate-controlled multicenter trial in China-STARs study[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(11):2886-2895. DOI:10.1007/s10620-007-0180-z.
- [151] Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(7):1477-1488. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.40280.x.
- [152] van Zanten SV, Wahlqvist P, Talley NJ, et al. Randomised clinical trial: the burden of illness of uninvestigated dyspepsia before and after treatment with esomeprazole—results from the STARs II study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(7): 714-723. DOI:10.1111/j.1365-2036.2011.04789.x.
- [153] Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(7): 729-740. DOI:10.1111/apt.12444.
- [154] Suzuki H, Kusonoki H, Kamiya T, et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): a multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *United European Gastroenterol J*, 2013, 1(6):445-452. DOI:10.1177/2050640613510904.

- [155] Ho KY, Kuan A, Zaño F, et al. Randomized, parallel, double-blind comparison of the ulcer-healing effects of ilaprazole and omeprazole in the treatment of gastric and duodenal ulcers[J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44 (7): 697-707. DOI: 10.1007/s00535-009-0072-4.
- [156] Cho H, Choi MK, Cho DY, et al. Effect of *CYP2C19* genetic polymorphism on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new proton pump inhibitor, ilaprazole [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(7): 976-984. DOI: 10.1177/0091270011408611.
- [157] Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? [J/OL]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 36 (2017-02-21) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0804-x>.
- [158] Kinoshita Y, Chiba T. Therapeutic effects of famotidine on chronic symptomatic gastritis: subgroup analysis from FUTURE study[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47 (4): 377-386. DOI: 10.1007/s00535-011-0503-x.
- [159] Pittayanon R, Yuan Y, Bollegala NP, et al. Prokinetics for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(2): 233-243. DOI: 10.1038/s41395-018-0258-6.
- [160] Hongo M, Harasawa S, Mine T, et al. Large-scale randomized clinical study on functional dyspepsia treatment with mosapride or teprenone: Japan Mosapride Mega-Study (JMMS) [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27 (1): 62-68. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06949.x.
- [161] Du Y, Su T, Song X, et al. Efficacy and safety of cinitapride in the treatment of mild to moderate postprandial distress syndrome-predominant functional dyspepsia [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48 (4): 328-335. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000033.
- [162] Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, et al. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 832-840. DOI: 10.1056/NEJMoa052639.
- [163] Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, et al. Gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1380-1392. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011.
- [164] Jones MP, Oudenhove LV, Koloski N, et al. Early life factors initiate a 'vicious circle' of affective and gastrointestinal symptoms: a longitudinal study [J]. *United European Gastroenterol J*, 2013, 1 (5): 394-402. DOI: 10.1177/2050640613498383.
- [165] Talley NJ, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(2): 340-349. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.020.
- [166] Tang XD, Zhou LY, Zhang ST, et al. Randomized double-blind clinical trial of Moluodan for the treatment of chronic atrophic gastritis with dysplasia[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1): 9-18. DOI: 10.1007/s11655-015-2114-5.
- [167] Wu SR, Liu J, Zhang LF, et al. Lamb's tripe extract and vitamin B<sub>12</sub> capsule plus celecoxib reverses intestinal metaplasia and atrophy: a retrospective cohort study[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9 (34): 10472-10483. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i34.10472.
- [168] Wen YD, Lu F, Zhao YP, et al. Epigastric pain syndrome: what can traditional Chinese medicine do? A randomized controlled trial of Biling Weitong Granules [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(28): 4170-4181. DOI: 10.3748/wjg.v26.i28.4170.
- [169] 中华中医药学会脾胃病分会, 张声生, 唐旭东. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017) [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3060-3064.
- [170] 周本刚, 梅宇宙, 颜学良, 等. 养胃颗粒治疗慢性胃炎有效性和安全性的系统评价与 meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(20): 5008-5016. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200314.503.
- [171] Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study [J]. *Helicobacter*, 2001, 6 (4): 294-299. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2001.00042.x.
- [172] Khan MY, Aslam A, Mihali AB, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in preventing metachronous gastric cancer and preneoplastic lesions. A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32 (6): 686-694. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001740.
- [173] Hwang YJ, Kim N, Lee HS, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication—a prospective study for up to 10 years [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (3): 380-390. DOI: 10.1111/apt.14424.
- [174] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(11): 745-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20220929-00479.
- [175] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report [J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.
- [176] Graham DY, Lu H, Shiotani A. Vonoprazan-containing *Helicobacter pylori* triple therapies contribution to global antimicrobial resistance [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(5): 1159-1163. DOI: 10.1111/jgh.15252.
- [177] Yang J, Zhang Y, Fan L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori* [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114 (3): 437-445. DOI: 10.14309/ajg.000000000000132.
- [178] Nomura A, Grove JS, Stemmermann GN, et al. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(3): 627-631.
- [179] Gao QY, Wang ZH, Chooi EY, et al. A novel model might predict the risk of chronic atrophic gastritis: a multicenter prospective study in China [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012, 47 (5): 509-517. DOI: 10.3109/00365521.2012.658857.
- [180] Schneider BG, Mera R, Piazuelo MB, et al. DNA methylation predicts progression of human gastric lesions [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2015, 24(10): 1607-1613. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0388.

- [181] American Institute for Cancer Research. Continuous update project report; diet, nutrition, physical activity and stomach cancer [R/OL]. 2016. Revised 2018. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/stomach-cancer-report.pdf>.
- [182] Jin G, Lyu J, Yang M, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle; a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 ( 10 ): 1378-1386. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30460-5.
- [183] Correa P. A human model of gastric carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 1988, 48(13):3554-3560.
- [184] Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(24):6735-6740.
- [185] Sipponen P. Natural history of gastritis and its relationship to peptic ulcer disease [J]. *Digestion*, 1992, 51 Suppl 1: S70-75. DOI:10.1159/000200919.
- [186] Sonnenberg A, Genta RM. Changes in the gastric mucosa with aging[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13 ( 13 ): 2276-2281. DOI:10.1016/j.cgh.2015.02.020.
- [187] Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia [J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31 ( 2 ): 201-209. DOI: 10.3904/kjim.2016.021.
- [188] Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia [J]. *Gut*, 2003, 52 ( 8 ): 1111-1116. DOI:10.1136/gut.52.8.1111.
- [189] Park SY, Jeon SW, Jung MK, et al. Long-term follow-up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low-grade dysplasia to invasive carcinoma[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20 ( 10 ): 966-970. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283013d58.
- [190] Gao QY, Wang ZH, Cui Y, et al. Evaluation and clinical significance of the stomach age model for evaluating aging of the stomach—a multicenter study in China [J/OL]. *BMC Clin Pathol*, 2014, 4:29(2014-06-28)[2023-01-16]. <http://doi.org/10.1186/1472-6890-14-29>.
- [191] Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of atrophic gastritis[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1997, 223:28-34.
- [192] Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis[J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(3):228-233. DOI:10.1016/j.humpath.2004.12.008.
- [193] Rugge M, de Boni M, Pennelli G, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31 ( 10 ): 1104-1111. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x.
- [194] Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7 436 patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 ( 11 ): 1621-1628. DOI:10.1038/s41395-018-0353-8.
- [195] Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, et al. Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1 755 patients [J]. *Gut*, 2019, 68(1):11-17. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314600.
- [196] Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, et al. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 ( 13 ): 3670-3678. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3670.
- [197] Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(7):1150-1158. DOI:10.1016/j.gie.2009.12.029.
- [198] Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems[J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(4):403-407. DOI:10.1007/s00428-014-1544-3.
- [199] Rugge M, Fassan M, Pizzi M, et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17 ( 41 ): 4596-4601. DOI: 10.3748/wjg.v17.i41.4596.
- [200] Lee JWJ, Zhu F, Srivastava S, et al. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: a prospective multicentre cohort study (GCEP) [J]. *Gut*, 2022, 1 ( 5 ): 854-863. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324057.
- [201] Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(4):579-587. DOI:10.1007/s10120-018-0812-3.
- [202] Huang YK, Yu JC, Kang WM, et al. Significance of serum pepsinogens as a biomarker for gastric cancer and atrophic gastritis screening: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10 ( 11 ): e0142080 ( 2015-11-10 ) [ 2023-01-16 ]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142080>.
- [203] Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Prediction of chronic atrophic gastritis and gastric neoplasms by serum pepsinogen assay: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy [J/OL]. *J Clin Med*, 2019, 8(5):657 (2019-05-10) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.3390/jcm8050657>.
- [204] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见(2014年,长沙) [J]. *中华消化杂志*, 2014, 34 ( 7 ): 433-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2014.07.001.
- [205] Wang X, Ling L, Li S, et al. The diagnostic value of gastrin-17 detection in atrophic gastritis: a meta-analysis [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 ( 18 ): e3599 ( 2016-05-06 ) [ 2023-01-16 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863810/pdf/medi-95-e3599.pdf>.
- [206] Venerito M, Varbanova M, Röhl FW, et al. Oxyntic gastric atrophy in *Helicobacter pylori* gastritis is distinct from autoimmune gastritis [J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69 ( 8 ): 677-685. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203405.
- [207] Tu H, Sun L, Dong X, et al. Temporal changes in serum biomarkers and risk for progression of gastric precancerous lesions: a longitudinal study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(2):425-434. DOI:10.1002/ijc.29005.

- [208] Yanaoka K, Oka M, Mukoubayashi C, et al. Cancer high-risk subjects identified by serum pepsinogen tests; outcomes after 10-year follow-up in asymptomatic middle-aged males [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(4):838-845. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-07-2762.
- [209] Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibody and serum pepsinogen levels—"ABC method" [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2011, 7(7):405-414. DOI:10.2183/pjab.87.405.
- [210] Tu H, Sun L, Dong X, et al. A serological biopsy using five stomach-specific circulating biomarkers for gastric cancer risk assessment; a multi-phase study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 12(5):704-715. DOI:10.1038/ajg.2017.55.
- [211] Cai Q, Zhu C, Yuan Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population; a nationwide multicentre study [J]. *Gut*, 2019, 68(9):1576-1587. DOI:10.1136/gutjnl-2018-317556.
- [212] Hu Y, Bao H, Jin H, et al. Performance evaluation of four prediction models for risk stratification in gastric cancer screening among a high-risk population in China [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(6):1194-1202. DOI:10.1007/s10120-021-01204-6.
- [213] Si JM, Sun LM, Fan YJ, et al. Trial of a novel endoscopic tattooing biopsy forceps on animal model [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(12):1859-1861. DOI:10.3748/wjg.v11.i12.1859.
- [214] Wang X, Lu B, Meng L, et al. The correlation between histological gastritis staging—OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52(8):822-827. DOI:10.1080/00365521.2017.1315739.
- [215] You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(14):974-983. DOI:10.1093/jnci/djj264.
- [216] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China; a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(2):187-194. DOI:10.1001/jama.291.2.187.
- [217] Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Ten-year prospective follow-up of histological changes at five points on the gastric mucosa as recommended by the updated Sydney system after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(4):394-403. DOI:10.1007/s00535-011-0504-9.
- [218] Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6):488-492. DOI:10.1093/jnci/djs003.
- [219] Argueta EA, Moss SF. The prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(6):625-630. DOI:10.1097/MOG.0000000000000777.
- [220] Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population [J]. *Gut*, 2018, 67(12):2092-2096. DOI:10.1136/gutjnl-2017-315363.
- [221] Li WQ, Zhang JY, Ma JL, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial [J/OL]. *BMJ*, 2019, 366:15016 (2019-09-11) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.1136/bmj.15016>.
- [222] Choi IJ, Kook MC, Kim YI, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(12):1085-1095. DOI:10.1056/NEJMoa1708423.
- [223] Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups [J/OL]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(7):dju116 (2014-06-12) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju116>.
- [224] Yanaoka K, Oka M, Ohata H, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(11):2697-2703. DOI:10.1002/ijc.24591.
- [225] Choi IJ, Kim CG, Lee JY, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(5):427-436. DOI:10.1056/NEJMoa1909666.
- [226] Chiang TH, Chang WJ, Chen SL, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality; a long-term cohort study on Matsu Islands [J]. *Gut*, 2021, 70(2):243-250. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322200.
- [227] Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(11):1923-1932. DOI:10.1046/j.1365-2036.2002.01346.x.
- [228] Zhang Y, Pan KF, Zhang L, et al. *Helicobacter pylori*, cyclooxygenase-2 and evolution of gastric lesions; results from an intervention trial in China [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(12):1572-1579. DOI:10.1093/carcin/bgv147.
- [229] Ford AC, Forman D, Hunt RH, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals; systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J/OL]. *BMJ*, 2014, 348:g3174 (2014-05-20) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3174>.
- [230] Yuan JM, Ross RK, Gao YT, et al. Prediagnostic levels of serum micronutrients in relation to risk of gastric cancer in Shanghai, China [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(11 Pt 1):1772-1780.
- [231] Zhang L, Blot WJ, You WC, et al. Serum micronutrients in relation to pre-cancerous gastric lesions [J]. *Int J Cancer*, 1994, 56(5):650-654. DOI:10.1002/ijc.2910560508.
- [232] Fang JY, Xiao SD, Zhu SS, et al. Relationship of plasma folic acid and status of DNA methylation in human gastric cancer [J]. *J Gastroenterol*, 1997, 32(2):171-175. DOI:10.1007/BF02936363.
- [233] Fang JY, Xiao SD. Folic acid, polymorphism of methyl-group metabolism genes, and DNA methylation in relation to GI carcinogenesis [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(9):821-829. DOI:10.1007/s00535-003-1207-7.
- [234] Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, et al. Low vitamin B<sub>12</sub> increases risk of gastric cancer; a prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal

- tract cancer [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141 (6): 1120-1129. DOI:10.1002/ijc.30809.
- [235] Piazuolo MB, Bravo LE, Mera RM, et al. The Colombian chemoprevention trial: 20-year follow-up of a cohort of patients with gastric precancerous lesions [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4):1106-1117. e3. DOI:10.1053/j.gastro.2020.11.017.
- [236] Hwang YJ, Choi Y, Kim N, et al. The difference of endoscopic and histologic improvements of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(7):3055-3066. DOI:10.1007/s10620-021-07146-4.
- [237] Aumpan N, Vilaichone RK, Pornthisarn B, et al. Predictors for regression and progression of intestinal metaplasia (IM): a large population-based study from low prevalence area of gastric cancer (IM-predictor trial) [J/OL]. *PLoS One*, 2021, 16(8):e0255601 (2021-08-11) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255601>.
- [238] Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia-natural history and clinical outcomes [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3):705-731. e5. DOI:10.1053/j.gastro.2019.12.001.
- [239] Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(15):4737-4740.
- [240] Sheu BS, Tsai YC, Wu CT, et al. Long-term celecoxib can prevent the progression of persistent gastric intestinal metaplasia after *H. pylori* eradication [J]. *Helicobacter*, 2013, 18(2):117-123. DOI:10.1111/hel.12013.
- [241] Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(23):1881-1888. DOI:10.1093/jnci/92.23.1881.
- [242] Wong BC, Zhang L, Ma JL, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions [J]. *Gut*, 2012, 61(6):812-818. DOI:10.1136/gutjnl-2011-300154.
- [243] Huang XZ, Chen Y, Wu J, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: a dose-response meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3):4781-4795. DOI:10.18632/oncotarget.13591.
- [244] Kong P, Wu R, Liu X, et al. The effects of anti-inflammatory drug treatment in gastric cancer prevention: an update of a meta-analysis [J]. *J Cancer*, 2016, 7(15):2247-2257. DOI:10.7150/jca.16524.
- [245] Wang L, Zhang R, Yu L, et al. Aspirin use and common cancer risk: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11:690219 (2021-06-18) [2023-01-16]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.690219>.
- [246] Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10152):1036-1046. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31924-X.
- [247] Tian W, Zhao Y, Liu S, et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2010, 19(4):288-298. DOI:10.1097/CEJ.0b013e328339648c.
- [248] Curtis E, Fuggle N, Shaw S, et al. Safety of cyclooxygenase-2 inhibitors in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis [J]. *Drugs Aging*, 2019, 36 Suppl 1:S25-44. DOI:10.1007/s40266-019-00664-x.
- [249] Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(26):2519-2529. DOI:10.1056/NEJMoal611593.
- [250] Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, et al. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(7):657-667. DOI:10.1111/apt.14248.
- [251] Hong L, Li S, Liu L, et al. The value of MG7-Ag and COX-2 for predicting malignancy in gastric precancerous lesions [J]. *Cell Biol Int*, 2010, 34(9):873-876. DOI:10.1042/CBI20100149.
- [252] Mori H, Suzuki H, Matsuzaki J, et al. Development of plasma ghrelin level as a novel marker for gastric mucosal atrophy after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1):170-180. DOI:10.1080/07853890.2021.2024875.
- [253] Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(8):1711-1720. DOI:10.1111/j.1572-0241.2005.41492.x.
- [254] Kawashima J, Ohno S, Sakurada T, et al. Circulating acylated ghrelin level decreases in accordance with the extent of atrophic gastritis [J]. *J Gastroenterol*, 2009, 44(10):1046-1054. DOI:10.1007/s00535-009-0120-0.
- [255] Checchi S, Montanaro A, Pasqui L, et al. Serum ghrelin as a marker of atrophic body gastritis in patients with parietal cell antibodies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(11):4346-4351. DOI:10.1210/jc.2007-0988.
- [256] Iino C, Shimoyama T, Chinda D, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis on the gut microbiota in a Japanese population [J]. *Digestion*, 2020, 101(4):422-432. DOI:10.1159/000500634.
- [257] Zhou CB, Pan SY, Jin P, et al. Fecal signatures of streptococcus anginosus and streptococcus constellatus for noninvasive screening and early warning of gastric cancer [J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(7):1933-1947. e18. DOI:10.1053/j.gastro.2022.02.015.
- [258] Sung JJY, Coker OO, Chu E, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gut*, 2020, 69(9):1572-1580. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319826.
- [259] Kawamura M, Uedo N, Koike T, et al. Kyoto classification risk scoring system and endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia for gastric cancer: multicenter observation study in Japan [J]. *Dig Endosc*, 2022, 34(3):508-516. DOI:10.1111/den.14114.